

georinzen

1957

**PULMONALISSTENOSE
MET
INTACT SEPTUM
VENTRICULORUM
BIJ KINDEREN**

K. K. BOSSINA

PULMONALISSTENOSE MET INTACT SEPTUM
VENTRICULORUM BIJ KINDEREN

WAARNEMINGEN BIJ EEN AANTAL PATIENTEN EN
VERGELIJKEND ONDERZOEK NAAR DE RESULTATEN
VAN TWEE CHIRURGISCHE BEHANDELINGSMETHODEN

PULMONARY STENOSIS WITH INTACT
VENTRICULAR SEPTUM IN CHILDREN

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT
TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAG-
NIFICUS DR. J. ARIËNS KAPPERS, HOOGLERAAR IN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPEN-
BAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 22 MEI 1957
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

KLAAS KORNELIS BOSSINA

GEBOREN TE GRONINGEN

Promotor: Prof. Dr. J. H. P. JONXIS

AAN MIJN OUDERS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

VOORWOORD.

Het voltooiën van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid allen, die tot mijn vorming hebben bijgedragen van harte dank te zeggen.

Vader en Moeder, de wijze waarop U aan Uw gezin leiding geeft, heeft een ieder, die daarvan kennis kon nemen, met bewondering vervuld. De opgewektheid en grote werklust van Vader zijn voor mij altijd een vrijwel niet na te volgen voorbeeld geweest. De zeldzame opofferingsgezindheid van U, Moeder, voor Uw gezin, zal mij immer bij blijven. Dat gij beiden de zeer zware slagen, die het lot U toebracht, voor Uw toen nog jeugdige kinderen met een onnavolgbare levensmoed en opgewektheid wist te dragen, was slechts mogelijk door het in vrijwel volmaakte harmonie met elkaar leven. U beiden ben ik zeer veel verschuldigd.

U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren en Privaatdocenten van de Medische en Natuurphilosophische Faculteiten, dank ik voor het van U ontvangen onderwijs.

Hooggeleerde JONXIS, hooggeachte Promotor, U ben ik grote dank verschuldigd. Uw dynamische persoonlijkheid weet allen, die met U te maken hebben tot werken te stimuleren. U inspireert Uw assistenten zonder dat zij eigenlijk bemerken, dat U de werker achter de schermen bent. Vooral zij, die U door een langduriger contact beter leren kennen, bemerken van welke grote waarde Uw vriendschap is. Dat U steeds een open oor heeft voor de meningen van Uw medewerkers, komt de opleiding tot kinderarts in Uw kliniek zeer ten goede. Ik dank U voor de genoten opleiding en de hulp bij de bewerking van dit proefschrift. Voor het voorrecht aan Uw kliniek als stafspecialist verbonden te zijn, voel ik mij zeer verschuldigd.

Towards you, DOCTOR NADAS, as a second "promotor" of this doctor-thesis I entertain feelings of great gratitude. Your sojourn as a Full-bright lecturer to the University of Groningen has been a revelation to all who have had the opportunity of profiting by your great knowledge. Not only in the limited area of cardiology, but also in general paediatrics you have proved to be a master. Your critical sense has opened the eyes of many, who have been privileged to collaborate with you, to much that was accepted as self-evident.

The fact that already shortly after your arrival in Groningen you were able to read this Dutch thesis shows how you have devoted yourself to your task. I feel very thankful for your kind and sometimes rather severe criticism on my work. The Groningen students of medicine who have had the opportunity to be taught by you may call themselves lucky to have been your pupils. The friendship that has arisen between us is highly appreciated by me. May it last the length of our days.

Hooggeleerde EERLAND, dat U mij heeft willen toestaan gebruik te maken van Uw archief voor de in dit proefschrift verwerkte chirurgische gegevens stemt mij tot dankbaarheid. De samenwerking met U was steeds goed. Uw bereidheid tot het wijzigen van reeds algemeen erkende chirurgische behandelingsmethoden, is één van de bestaansredenen van dit proefschrift.

Hooggeleerde BRINKMAN, zonder Uw voortreffelijke „biochemische bewaking” van de patiënt tijdens hypothermie, zou deze methode grotere gevaren met zich brengen. Uw adviezen tijdens de operaties werden, door het in de operatiekamer werkende team, nauwkeurig opgevolgd. Zonder overtuigd te zijn van Uw autoriteit op biochemisch gebied, zou een dergelijke opvolging van raadgevingen, niet mogelijk zijn. Hierin moge U de waardering vinden voor Uw werk achter de schermen van de hypothermieoperaties. Voor Uw medewerking en adviezen bij de bewerking van dit proefschrift dank ik U zeer.

Zeergeleerde RITSEMA VAN ECK, Uw taak bij de hypothermieoperaties was een veelomvattende. De wijze waarop U deze steeds tot een goed einde bracht, dwingt mijn bewondering af. Voor Uw hulp bij de bewerking van de over hypothermie bestaande literatuur ben ik U dank verschuldigd.

Hooggeleerde PONDMAN, dat ik in Uw laboratorium als jong student een jaar onder Uw leiding heb mogen werken, stemt mij tot dankbaarheid. De bij U geleerde vaardigheid in het beoordelen van bacteriologische praeparaten, is vooral in het begin van mijn opleiding tot kinderarts, vaak aanleiding geweest tot het raadplegen van de in de kliniek aanwezige „consulent” bacteriologie.

Geleerde DE VRIES, van U ontving ik een groot gedeelte van mijn scholing tot praktisch kinderarts. Ik ben U daarvoor zeer erkentelijk.

Geleerde SCHENK, voor het door U verzamelen van literatuur over hypothermie ben ik U dank verschuldigd.

De chef de clinique, hoofdassistenten en assistenten der kinderkliniek dank ik voor de prettige samenwerking en het verrichten van het extra

werk, dat op hun schouders werd gelegd, in de tijd, dat ik mij door het schrijven van dit proefschrift, noodgedwongen van het werk in de kliniek moest distantiëren.

Geachte zuster KOOPS, het vele extra werk, dat de hercatheterisaties van de in dit proefschrift vermelde patiëntjes met zich bracht, heeft U altijd met opgewektheid verricht. Dat er een goede geest in het hartcatheterisatieteam bestaat, is mede aan U te danken.

Geachte Mejuffrouw DE WIT, de nauwkeurigheid, waarmee U Uw taak als praktijkassistente op mijn onderafdeling verricht, heb ik steeds zeer gewaardeerd. Voor de toewijding, waarmede U het vele typewerk van dit proefschrift hebt verzorgd, verdient U mijn oprechte dank.

Geachte Heer GRÜMMER, voor het vervaardigen van de in dit proefschrift afgedrukte grafieken en tekeningen, ben ik U zeer erkentelijk.

De heren van de UNIVERSITEITSFOTODIENST dank ik voor de voortreffelijke uitvoering van het fotowerk noodzakelijk voor dit proefschrift.

U, dames en heren van laboratorium en röntgenkamer en het verplegend personeel van de kinderkliniek dank ik voor de ondervonden vriendschap en samenwerking.

Ten slotte betuig ik mijn erkentelijkheid aan allen, die mij op een of andere wijze bij de bewerking van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

INHOUD.

VOORWOORD	v
---------------------	---

INLEIDING	xi
---------------------	----

HOOFDSTUK 1.

HET KLINISCH BEELD BIJ DE PULMONALISSTENOSE MET GESLOTEN SEPTUM VENTRICULORUM.	1
---	---

A. Symptomatologie	1
B. Fysische diagnostiek	5
C. Electrocardiografie	13
D. Röntgenologie	19

HOOFDSTUK 2.

PHYSIOLOGISCHE BEVINDINGEN BIJ DE PULMONALIS- STENOSE MET GESLOTEN SEPTUM VENTRICULORUM	26
--	----

I. Methodiek en apparatuur	27
II. Resultaten	31
A. Hartcatheterisatie	31
B. Selectieve kleurstofinjectie in de bloedbaan	37
C. Angiocardiografie	46

HOOFDSTUK 3.

INDICATIES VOOR OPERATIE	47
------------------------------------	----

HOOFDSTUK 4.

VALVOTOMIE ALS CHIRURGISCHE BEHANDELINGS- METHODE.	51
---	----

Techniek	51
In de Groninger Chirurgische Universiteitskliniek toege- paste techniek	55
Het resultaat van de ingreep	57
Eigen resultaten	61

HOOFDSTUK 5.

VALVOPLASTIEK ONDER HYPOTHERMIE ALS CHIRURGISCHE BEHANDELINGSMETHODE.	70
Techniek	70
Hypothermie als ziektebeeld in de kindergeneeskunde . . .	72
Hypothermie toegepast in de kliniek	76
Zuurstofconsumptie	78
Zuur-base evenwicht in het bloed	79
Electrolyt- en waterhuishouding	84
Bloedstollingsmechanisme	89
Bloeddruk <i>a.</i> arteriëel	90
<i>b.</i> veneus	91
Hartminuutvolume	91
Respiratie	92
Electrocardiogram	93
Techniek der afkoeling en opwarming	96
Complicaties van de hypothermie	98
Ervaringen van het Groninger thoraxteam	104
Bloedtransfusie tijdens hypothermie-operaties	114
Enkele richtlijnen voor de bewaking van de patiënt tijdens valvoplastiek van de stenotische pulmonaalklep onder hypothermie	115
Het resultaat van de ingreep	117
Eigen resultaten	119
CONCLUSIE	128
SAMENVATTING	129
SUMMARY	132
LITERATUUR	137

INLEIDING.

Men zal zich bij het lezen van de titel van dit proefschrift afvragen of het, na het recent verschijnen van twee dissertaties in Nederland over hetzelfde onderwerp, zin heeft een derde studie aan de pulmonalisstenose te wijden. Dit temeer, daar één van deze dissertaties eveneens handelt over het ziektebeeld van de pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum bij kinderen.

In de eerste plaats wijkt echter het in dit proefschrift beschreven patiëntenmateriaal, wat aantal en leeftijdsverdeling betreft af van de door Houben (1955) beschreven patiënten.

In de tweede plaats vindt de vooruitgang in de hartchirurgie zo snel plaats, dat reeds nu, twee jaar na het verschijnen van het eerste proefschrift een zo gewijzigd beeld is ontstaan, dat de mogelijkheid tot het bewerken van dit proefschrift geboden werd.

Na het baanbrekende werk van Brock en Sellors in 1948 werden ook spoedig in de Groninger chirurgische Universiteitskliniek patiënten met pulmonalisstenose volgens de door Brock aangegeven richtlijnen behandeld.

Het eerste enthousiasme over de gegeven mogelijkheid patiënten met een vernauwing van de pulmonaalklep op deze wijze chirurgisch te behandelen, luwde echter vrij spoedig. Hoewel de patiënten, op de anamnese afgaand, verbeterd schenen, kon het objectieve onderzoek dit zelden bevestigen. Het door de stenose veroorzaakte geruis was meestal na de operatie onveranderd; in het electrocardiogram verdween de rechtshypertrophie niet, terwijl ook röntgenologisch vaak een status quo ante bleef bestaan. Deze vrij teleurstellende waarnemingen waren aanleiding naar een andere methode uit te zien.

De mededeling van Swan in 1954 over de gunstige resultaten verkregen bij patiënten, die valvoplastiek "à vue" met gebruikmaking van hypothermie hadden ondergaan, was voor het Groninger thoraxteam aanleiding, althans bij kinderen met een pulmonalisstenose en intact septum ventriculorum, de methode van Brock te verlaten en over te gaan tot de door Swan gepropageerde techniek.

Na een beschouwing over de diagnostiek van de pulmonalisstenose met gesloten ventrikelseptum bij zeven en zeventig kinderen worden

de resultaten verkregen met de techniek volgens BROCK vergeleken met die volgens SWAN. Een korte bespreking is gewijd aan de hypothermie als hulpmethode in de hartchirurgie.

Ook deze studie beschrijft een phase van de zich nog steeds verder ontwikkelende diagnostiek en therapie van aangeboren hartziekten.

Het is zeer de vraag of speciaal de toepassing van hypothermie bij de methode volgens SWAN blijvend toepassing zal vinden. Het lijkt waarschijnlijker, dat, door het meer en meer gebruik maken van extra-corporale circulatie, over enkele jaren ook de pulmonalisstenose op deze wijze zal kunnen worden gecorrigeerd en het gebruik van hypothermie overbodig zal maken.

HET KLINISCH BEELD BIJ DE PULMONALISSTENOSE MET GESLOTEN SEPTUM VENTRICULORUM.

A. *Symptomatologie.*

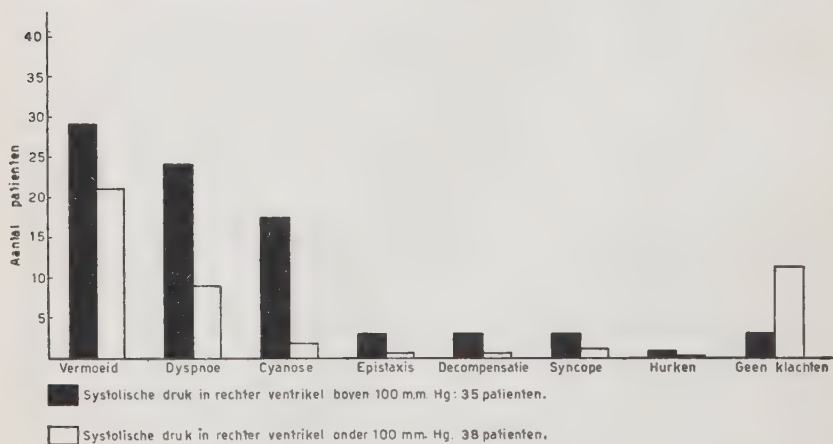
In het geneeskundig onderzoek neemt het opnemen van een nauwkeurige anamnese een belangrijke plaats in. Ook bij patiënten met aangeboren hartgebreken kan de anamnese een waardevolle bijdrage leveren tot het differentiëren van ziekte-eenheden. Zo is het hurken een symptoom, dat vrijwel uitsluitend voorkomt bij de tetralogie van Fallot. Bij afwezig zijn van dit symptoom rijst zelfs enige twijfel aan de juistheid van de diagnose. TAUSSIG (1947) was de eerste, die op dit belangrijke anamnestiche gegeven de aandacht vestigde.

Het doormaken van recidiverende infecties der luchtwegen bij een kind met een vitium cordis congenitum zal de gedachten leiden in de richting van een hartgebrek met een links-rechts shunt, ook al is dit symptoom minder typisch dan het aannemen van de hurkhouding door een kind met een tetralogie van Fallot.

In hoeverre kan nu de anamnese een bijdrage leveren tot de diagnostiek van de pulmonalisstenose met een gesloten septum ventriculorum. Het optreden van klachten bij dit vitium is afhankelijk van de ernst der stenose. De klachten bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum zijn niet specifiek voor dit vitium. De klacht over spoedige vermoeidheid en kortademigheid bij inspanning, een klacht die ook bij andere hartgebreken voorkomt, staat hierbij op de kinderleeftijd op de voorgrond.

Bij volwassenen met een ernstige stenose van de pulmonaalklep is dyspnoe de voornaamste klacht (VAN DER SLIKKE, 1956), verder komen bij hen palpitaties frequent voor, terwijl zij soms precordiale pijn aangeven. Bij een twintigtal door SILVERMAN et al. (1956) onderzochte kinderen hadden vijftien klachten over vermoeidheid, dyspnoe en cyanose. Het betrof hier alle patiënten waarbij de systolische druk in de rechter ventrikel hoger was dan 100 mm kwik. KJELLBERG et al. (1955), die eveneens kinderen onderzochten, vermeldde, dat al hun patiënten met een systolische druk lager dan 70 mm kwik in de rechter ventrikel geen klachten hadden. Zijn deze gegevens uit de literatuur in overeenstemming met de anamnese, die verkregen werd bij een serie van 77 patiënten met pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum?

Daar het waarschijnlijk leek, dat patiënten met een ernstige stenose meer en eerder klachten zouden vertonen, dan patiënten met een matige of lichte vernauwing, werd het materiaal verdeeld in twee groepen: één groep, waar bij hartcatheterisatie in rust een lagere maximale systolische druk dan 100 mm kwik in de rechter ventrikel werd geconstateerd en een groep, waar de systolische druk in de rechter ventrikel 100 mm kwik overschreed. Van 73 patiënten stond mij een nauwkeurige ziektegeschiedenis ten dienste. 38 patiënten behoorden tot de groep pulmonalisstenose, waarbij de systolische druk in de rechter ventrikel niet hoger was dan 100 mm Hg (lichte en matige pulmonalisstenose), terwijl 35 patiënten behoorden tot de groep, waar bij hartcatheterisatie de systolische druk in de rechter ventrikel hoger was dan 100 mm Hg (ernstige pulmonalisstenose).



Figuur 1.

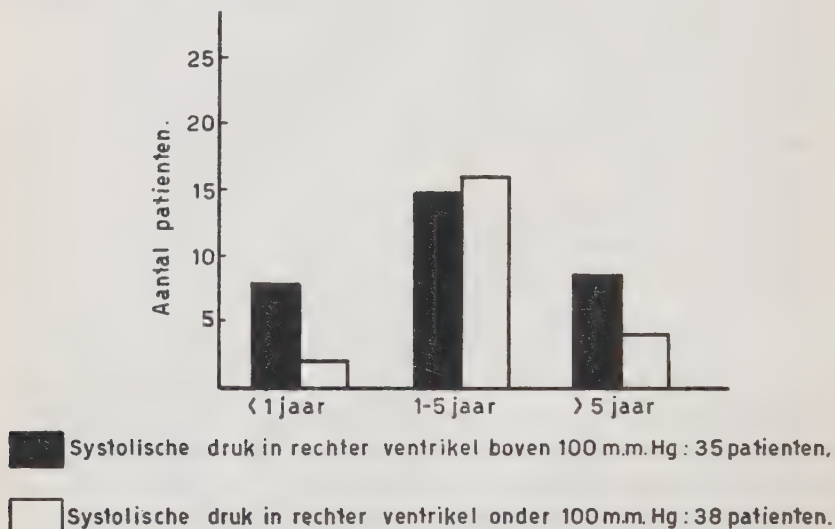
De symptomatologie bij deze groep patiënten is grafisch voorgesteld in figuur 1. Hieruit blijkt, dat de klacht over *vermoeidheid* bij beide groepen op de voorgrond staat. Bij de groep der ernstige stenoses klaagde vijf zesde van het aantal kinderen over spoedige vermoeidheid, bij de groep der matige en lichte stenoses drie vijfde. *Dyspnoe d'effort* neemt bij de groep der ernstige stenoses een belangrijker plaats in dan bij de groep der matige en lichte, respectievelijk bij zeven tiende en één vierde van het aantal patiënten. Een onvoldoende toeneming van het minuutvolume van de rechter ventrikel bij inspanning wordt aansprakelijk gesteld voor het optreden van het subjectieve symptoom dyspnoe en

wel via de, met de onvoldoende toeneming van het minuut-volume, optredende „stagnant anoxia” door slechte doorstroming. De reactie op deze vorm van anoxie is een toeneming van de snelheid en amplitude der ademhaling (HALDANE 1922), door MEAKINS (1940) gedefinieerd als “Dyspnea is the consciousness of the necessity for increased respiratory effort”. Hoe ernstiger de stenose, des te eerder is te verwachten, dat de rechter ventrikel inadaequaat zal reageren op een door het organisme gevraagde vergroting van het minuutvolume. Terwijl daarentegen bij een geringere obstructie langer een adaequate reactie verwacht kan worden. Uit mijn cijfers over het optreden van dyspnoe in de verschillende groepen is dit vrij duidelijk naar voren gekomen. Hier zeven tiende der patiënten met klachten over kortademigheid bij inspanning, daar één vierde.

Cyanose bij inspanning is een klacht, die bij ongeveer de helft van het aantal patiënten met ernstige stenoses op de voorgrond stond, bij de matige en lichte stenoses is dit een weinig gehoorde klacht (in mijn materiaal bij één twintigste). Dit is niet geheel in overeenstemming met de bevindingen van SILVERMAN et al. (1956), die bij de helft van hun gehele groep van 50 patiënten cyanose als klacht hoorden. Opmerkelijk in deze publicatie is, dat bij het later aangesloten fysisch onderzoek slechts bij 15 van de 50 patiënten, de onderzoeker cyanose vaststelde, hetgeen vrij goed correleert met mijn getallen. Misschien ligt de verklaring voor deze discrepantie wel hierin dat ouders, die bekend gemaakt worden met het feit dat hun kind een hartgebrek heeft, vaker dan door de medicus bevestigd kan worden, menen dat het kind blauw ziet. Rechtdecompensatie werd bij 3 patiënten met pulmonalisstenose waargenomen. Het lijkt waarschijnlijk, dat decompensatie zal optreden bij de ernstige gevallen. Opgemerkt dient te worden, dat de door middel van hartcatheterisatie gevonden maximale systolische drukwaarde bij deze gevallen van pulmonalisstenose geen nauwkeurige afspiegeling vormt van de ernst der stenose. De systolische druk wordt lager gevonden dan verwacht werd. Zoals in een latere paragraaf zal worden besproken, vormt het electrocardiogram een beter criterium voor de ernst der stenose, vooral bij deze gedecompenseerde gevallen van pulmonalisstenose. De overige klachten van de patiënt met pulmonalisstenose op de kinderleeftijd zijn weinig typisch. Recidiverende neusbloedingen, syncope en hurken worden in de ziektegeschiedenis bij een gering aantal patiënten vermeld, dán echter altijd bij de kinderen met een ernstige vorm van pulmonalisstenose. Slechts 1 patiënt nam de hurkhouding

aan na inspanning, dit in tegenstelling tot de patiënten met de tetralogie van Fallot, bij wie dit symptoom in 75% der gevallen zou voorkomen (CAMPBELL 1954). Drie patiënten uit de groep der ernstige en dertien uit de groep der lichte tot matige stenoses waren geheel klachtenvrij.

Om na te gaan of het tijdstip van optreden der klachten enige voorspelling kon toe laten over de ernst der stenose werden de patiënten verdeeld in drie groepen.



Figuur 2.

De eerste groep omvat patiënten, die klachten kregen in het eerste levensjaar, de tweede groep ontwikkelde klachten tussen 1 en 5 jaar en bij de derde groep ontstonden klachten na het 5e levensjaar en vóór het 13e. In de beschouwing werden de drie belangrijkste symptomen der ziekte: vermoeidheid, dyspnoe en cyanose tezamen betrokken, terwijl de groepsindeling in de ernstige en de matige tot lichte stenoses werd behouden. In figuur 2 is één en ander grafisch weergegeven. Hieruit blijkt, dat ruim één vierde van het aantal patiënten in de groep der ernstige stenoses klachten ontwikkelt op de zuigelingenleeftijd. Slechts een klein aantal van de patiënten uit de groep der matige en lichte stenoses ontwikkelt symptomen in het eerste levensjaar. Ongeveer de helft van het aantal patiënten begint klachten te uiten tussen het eerste en vijfde levensjaar, waarbij er geen verschil bestaat tussen de

groepen onderling. Uit de grafische voorstelling blijkt, dat indien het kind klachten vertoont in het eerste levensjaar, wij rekening moeten houden met het bestaan van een ernstige stenose. Klachten, die ontstaan tussen het eerste en vijfde levensjaar laten geen voorspelling over het bestaan van een ernstige of minder ernstige stenose toe. Bij de minderheid der patiënten ontstaan klachten tussen het vijfde en dertiende levensjaar met een voorkeur voor de groep der ernstige stenoses.

Samenvattend kan geconcludeerd worden, dat bij de door mij onderzochte kinderen met pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum:

1. De klacht over spoedige vermoeidheid op de voorgrond staat, gevolgd door klachten over dyspnoe d'effort en cyanose.
2. De klacht over vermoeidheid geen nauwkeurige afspiegeling vormt van de ernst der klepvernauwing.
3. Het waarnemen van cyanose een ernstige stenose doet vermoeden.
4. Het merendeel der patiënten klachten ontwikkelt tussen het eerste en vijfde levensjaar.
5. De anamnese over het geheel genomen van minder grote waarde voor de diagnostiek is, dan dat bij sommige andere vitia het geval is.

B. *Fysische diagnostiek.*

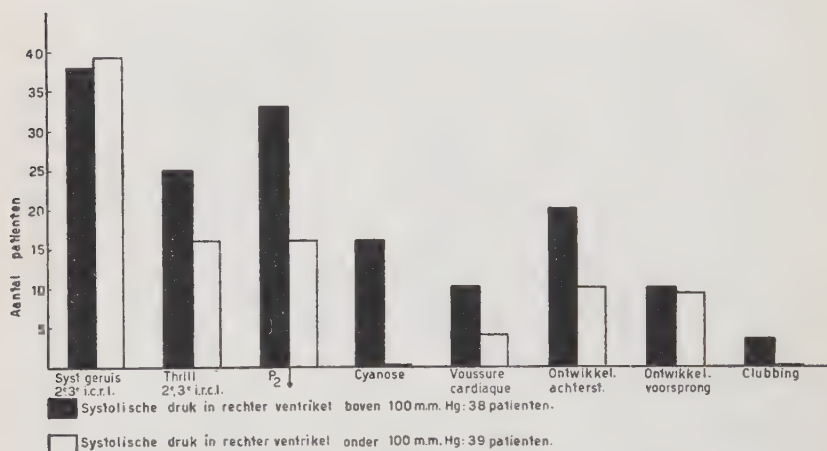
“An accurate clinical diagnosis is nearly always possible at the bedside, especially with the aid of electrocardiogram and skiagrams”, poneren ABRAHAMS en WOOD in 1951. Deze stelling moge voor een groot aantal pulmonalisstenoses waar zijn, er blijft altijd een aantal over, vooral in de groep der lichte en der zeer ernstige vernauwingen van de pulmonaalklep, waar de diagnose eerst na een uitvoeriger onderzoek wordt gesteld.

LAUBRY en PEZZI (1921) gaven reeds geruime tijd, voordat de pulmonalisstenose door de ontwikkeling der hartcatheterisatie als een frequent voorkomend vitium cordis werd beschouwd, een beschrijving van de auscultatoire bevindingen.

In de dissertatie van VAN DER SLIKKE (1956) (volwassenen) en HOUBEN (1955) (kinderen) is het fysisch onderzoek uitvoerig beschreven.

Palpatie van de thorax kan reeds belangrijke inlichtingen verschaffen. De hypertrophische rechter ventrikel is vaak te herkennen aan de typische systolische “heaving” impuls, die deze veroorzaakt in de 4e intercostaal ruimte links parasternaal. Bij kleine kinderen kon vaak

een duidelijke “xiphoid” impuls waargenomen worden. Ook bij andere congenitale vitia is dit verschijnsel aanwezig, zo kan het grote atrium-septumdefect met links-rechts shunt eenzelfde impuls veroorzaken, vaak voelt men hierbij echter tevens de hyperactiviteit van de “outflow tract” in de tweede en derde intercostaal ruimte links en is de palpabele impuls van kortere duur. In het algemeen geeft elk vitium cordis, dat gepaard gaat met een aanzienlijke hypertrophie van de rechter ventrikel, aanleiding tot een versterkte impuls. Belangrijker voor de diagnostiek is het al of niet aanwezig zijn van een thrill, gelocaliseerd in de tweede, eventueel derde, intercostaal ruimte links. ABRAHAMS en WOOD



Figuur 3.
Fysische bevindingen bij 77 patiënten.

(1951) oordelen het aanwezig zijn van een thrill een voorwaarde voor het bestaan van een pulmonalisstenose. Slechts bij 4 gevallen met een geringe stenose constateerden zij de afwezigheid van een thrill in rust. Ook in het patiëntenmateriaal van SILVERMAN (1956) kon bij 86% van de onderzochte kinderen een typische thrill worden geconstateerd. Bij 2 van de 30 patiënten beschreven door HOUBEN (1955) in haar proefschrift, ontbrak de thrill. VAN DER SLIKKE (1956) beschrijft het voor de ernstige gevallen. Vooral bij een sterke “poststenotische” verwijding is de thrill goed te voelen. In mijn patiëntenmateriaal is het voorgekomen, dat bij fysisch onderzoek geen thrill te voelen was, terwijl de chirurg tijdens operatie een, zij het zwakke, thrill boven de vernauwing kon voelen.

Bij *auscultatie* hoort men bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum een ruw, langdurig systolisch geruis met maximale intensiteit in de tweede, eventueel derde intercostaal ruimte links. De *souffle* heeft een typische uitbreiding naar de linker clavicula en inter-scapulair op de rug.

Op het phonocardiogram heeft het geruis een typische ruitvorm, begint even na de systole van de ventrikel en bereikt de grootste intensiteit in midsystole. VAN BUCHEM (1956) heeft er in een recente publicatie op gewezen, dat het geruis bij de idiopathische pulmonalisdilatatatie op het phonocardiogram niet de typische ruitvorm bezit. Bij auscultatie geven zowel de pulmonalisstenose als de idiopathische pulmonalisdilatatatie hetzelfde geruis, terwijl bij beide afwijkingen eveneens een *thrill* gevoeld kan worden, in de tweede, eventueel derde intercostaal ruimte links. Waarschijnlijk laten zich deze afwijkingen phonocardiografisch van elkaar scheiden.

Speciale aandacht werd bij auscultatie geschonken aan de splijting en de intensiteit van de tweede toon in de tweede intercostaal ruimte links. Normaliter wordt bij veel kinderen herhaaldelijk een splijting van de tweede toon geausculteerd, als gevolg van het asynchroon sluiten van de semilunair kleppen in aorta en arteria pulmonalis. Vooral bij maximale inspiratie is dit gespleten zijn van de tweede toon duidelijk. De aortakleppen sluiten zich normaliter iets eerder dan de pulmonaalkleppen. Het lijkt waarschijnlijk, dat bij patiënten met een pulmonalisstenose deze splijting duidelijker zal worden. Immers door de lage diastolische druk in de longslagader zal de sluiting worden vertraagd. Het menselijk oor kan deze theoretische beschouwing niet bevestigen. Bij auscultatie, vooral bij de ernstige vormen van pulmonalisstenose, horen wij nooit een splijting van de tweede toon. De phonocardiografie komt ons hier te hulp. De pulmonalisstenose veroorzaakt een verlenging van de rechter ventrikel systole, als gevolg van de bemoeilijkte ontlediging (MANNHEIMER en JONSSON 1954). De aortakleppen zullen zich veel eerder sluiten dan de pulmonaalkleppen. De toon, die ontstaat tijdens het sluiten van de aortakleppen, valt echter geheel in de nog voortdurende systolische *souffle*, veroorzaakt door de vernauwde klep. Bij auscultatie hoort men deze tweede aortatoon dus niet. Het phonocardiogram laat een duidelijke splijting der tweede toon zien, het menselijk oor hoort slechts een normale, verzwakte of afwezige tweede pulmonaalttoon. Het lijkt waarschijnlijk, dat de splijting van de tweede toon wel waarneembaar zal zijn bij de lichte en matige

pulmonalisstenose, echter niet bij de ernstige vormen. Als zodanig zal het al of niet waarneembaar zijn van splijting der tweede toon een voorspelling kunnen wettigen over de ernst der stenose.

Ook de intensiteit van de tweede toon kan een maatstaf zijn voor de ernst der stenose. De sluitingston van de pulmonaalklep is door de in de arteria pulmonalis heersende hypotensie zwak, soms zelfs onhoorbaar. In mijn materiaal is dat duidelijk naar voren gekomen, 33 van de 38 patiënten met een ernstige stenose hadden een duidelijk verminderde, of vrijwel afwezige tweede toon, daarentegen werd bij 16 van de 39 patiënten met een lichte of matige stenose een zachte of afwezige tweede toon gehoord. Bij de overige patiënten was de tweede toon normaal, bij slechts twee versterkt.

Cyanose bij de geïsoleerde pulmonalisstenose is op de kinderleeftijd meer uitzondering dan regel.

Cyanose van het zg. centrale type, waarbij een verlaagde arteriële zuurstofverzadiging wordt gevonden, ontstaat bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum slechts als bij een ernstige stenose de druk in het rechter atrium hoger wordt dan in het linker atrium, zodat of een rechts-links shunt ontstaat via het foramen ovale of via een tevens bestaand atriumseptumdefect. De arteriële zuurstofverzadiging daalt meestal niet tot dergelijke lage waarden als bij de tetralogie van Fallot.

Ook KJELLBERG et al. (1955) vonden bij 6 van hun 32 kinderen met pulmonalisstenose een arteriële zuurstofverzadiging onder 90%, echter nooit beneden 81%. Dit is goed in overeenstemming met mijn cijfers.

CAMPBELL (1954), ABRAHAMS en WOOD (1951) vonden bij volwassen patiënten vaak een ernstige arteriële onderverzadiging. In mijn serie van 77 patiënten met pulmonalisstenose en gesloten septum ventriculorum, waarvan voldoende gegevens bekend waren, werd door de onderzoeker bij 16 patiënten cyanose in meerdere of mindere mate geconstateerd. Alle behoorden tot de groep der ernstige stenoses. Daar het waarnemen van cyanose sterk subjectief beïnvloed wordt, werden deze patiënten opnieuw ingedeeld, thans volgens de bij hartcatheterisatie gevonden arteriële zuurstofverzadiging en het haemoglobinegehalte van het bloed. 10 patiënten blijken in rust een verzadiging te hebben beneden 90% en boven 81%. Bij de 6 overige patiënten, bij wie de onderzoeker meende cyanose in rust waar te nemen, werden arteriële zuurstofverzadigingswaarden gevonden variërend van 93% tot 98%. Bij geen van deze 6 patiënten werd een verhoogd aantal erythrocyten of

een verhoogd haemoglobinegehalte van het bloed geconstateerd. De hoogst waargenomen waarde voor het haemoglobine bij deze patiënten bedroeg 13.8 gr %. Het arterio-veneus verval lag bij deze 6 patiënten gemiddeld bij 25%, met een spreiding van 18—32%. Een berekening leverde als resultaat, dat dit eigenlijk nog niet tot cyanose in rust aanleiding moest geven, daar cyanose eerst kan worden waargenomen, indien in de capillairen meer dan 5 gram gereduceerd haemoglobine per 100 cm³ bloed aanwezig is. Bij ruim $\frac{1}{3}$ van de patiënten met een ernstige pulmonalisstenose kon de zichtbare cyanose noch door een arteriële onderverzadiging, noch door een groot arterio veneus verval verklaard worden. Waarschijnlijk speelt het subjectieve verschil in waarneming van cyanose hierbij een rol. Bij de 10 overige patiënten bestond er een goede correlatie tussen de waarneembare cyanose en de arteriële onderverzadiging met zuurstof. Uit de serie blijkt, dat cyanose bij de pulmonalisstenose op de kinderleeftijd noch zeer frequent, noch sterk uitgesproken is. Mijn bevindingen komen ongeveer met die van KJELLBERG (1955) en HOUBEN (1955) overeen. HOSIER, PITTS en TAUSSIG (1956) daarentegen vonden bij 6 van de 9 patiënten in de leeftijdsklasse van 1 tot 13 jaar arteriële zuurstofverzadigingen beneden 80%. Dit in tegenstelling tot alle andere opgaven in de literatuur. Zo constateerden SILVERMAN et al. (1956), dat arteriële zuurstofverzadigingen van 90% en lager slechts voorkwamen in de groep, waar de systolische druk in de rechter ventrikel hoger was dan 150 mm kwik. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van CAMPBELL (1954), die eveneens vond dat slechts bij hoge druk in de rechter ventrikel "centrale" cyanose optreedt door een rechts-links shunt via foramen ovale of boezemseptumdefect. Bezien wij in dit licht nog eens de getallenreeks van HOSIER, PITTS en TAUSSIG, dan valt op, dat bij 1 patiënt een arteriële zuurstofverzadiging van 62% werd gemeten, hoewel de druk in de rechter ventrikel 96/0 mm Hg bedroeg. De verklaring voor deze aanzienlijke arteriële onderverzadiging is met de gegevens uit de literatuur moeilijk te verklaren.

Nog een enkel woord over de soms optredende "perifere" cyanose. Dow et al. (1950) hebben er op gewezen, dat bij inspanning de "cardiac output" bij de lichte gevallen normaal zou toenemen maar bij ernstige gevallen gefixeerd zou zijn. Dit zou tot gevolg hebben, dat de snelheid van de bloedstroom bij de ernstige gevallen bij inspanning relatief langzaam is, meer zuurstof aan het bloed wordt onttrokken en het arterio-veneuze zuurstofverval toeneemt. Ik heb dit duidelijk gedemonstreerd

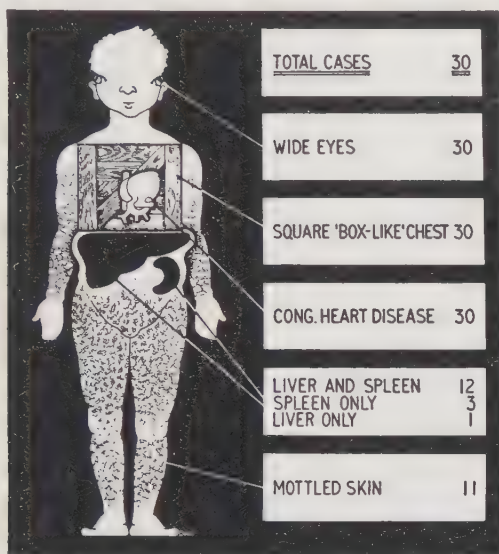
gezien bij een jongen van 9 jaar, met een zeer ernstige pulmonalisstenose, die in een volgend hoofdstuk van het proefschrift nog uitvoeriger zal worden beschreven. De jongen vertoonde in rust een lichte acro-cyanose, bij inspanning nam deze cyanose duidelijk toe. Bij hartcatheterisatie werd een arteriële zuurstofverzadiging gevonden van 90% (er bestond een geringe rechts-links shunt via een foramen ovale), de veneuze zuurstofverzadiging bedroeg 54%, het arterio-veneuze verval kon dus berekend worden op 36%. Bij een haemoglobinegehalte van 19,5 gr.% kwam in het veneuze stelsel 9 gr.% haemoglobine in de gereduceerde vorm voor en meestal is cyanose waar te nemen, indien meer dan 5 gr. gereduceerd haemoglobine per 100 cm³ bloed aanwezig is, hoewel de mogelijkheid tot het waarnemen van cyanose individueel sterk kan verschillen. Bij toediening van zuurstof werd een arteriële zuurstofverzadiging gevonden van 100%, een feit waarop ook VAN BUCHEM (1953) wees bij zijn gevallen van pulmonalisstenose met rechts-links shunt via het boezemseptum. Het is waarschijnlijk, dat door het ademen van zuivere zuurstof meer zuurstof in het plasma oplost, waardoor deze 100% arteriële zuurstofverzadiging verklaard kan worden. Bij deze jongen was opvallend, dat, ondanks de normale arteriële zuurstofverzadiging tijdens zuurstof ademen, de acrocyanose niet verdwenen was. Hieruit kan geconcludeerd worden, dat deze vrijwel geheel het gevolg was van een vertraagde bloedstroom in de grote circulatie ten gevolge van het ernstige vitium cordis en uitsluitend van het perifere type.

Trommelstokvingers komen bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum sporadisch voor. Ook in mijn materiaal hadden slechts 3 patiënten een lichte vorm van trommelstokvingers. De arteriële zuurstofverzadiging bij deze kinderen bedroeg resp. 81, 84 en 91%. Geen der overige 74 patiënten vertoonde trommelstokvingers.

De aanwezigheid van een *voussure cardiaque* naar links werd genoteerd bij 10 patiënten met een ernstige en 4 patiënten met een matige stenose.

Voor het beoordelen van het al of niet achterblijven in groei zijn in Nederland moeilijk criteria te vinden, daar uitvoerige gegevens omtrent de uiterste waarde voor lengte en gewicht van normale kinderen bij een zekere leeftijd ontbreken. Bij de bestudering van mijn patiëntenmateriaal heb ik gebruik gemaakt van een lijst van gemiddelde waarden voor lengte en gewicht, zoals die in de Groninger Universiteits Kinderkliniek is samengesteld uit getallen, verkregen uit een groot consultatiebureaumateriaal uit de Noordelijke provinciën. (HEEROMA, 1946).

Aangenomen werd, dat een verschil in lengte of gewicht groter dan 1 jaar met de “norm”, hetzij in negatieve, hetzij in positieve zin, resp. groei-achterstand of versterkte groei aangaf. Volgens deze criteria toonden 18 kinderen in de groep der ernstige stenoses een meerdere of mindere achterstand in groei, tegen 8 uit de groep der matige. Dit is in overeenstemming met de cijfers voor achterstand in groei, die HOUBEN (1955) opgeeft. Zij gebruikte de standaardtabellen voor Amerikaanse kinderen in Nelson’s Textbook of Pediatrics (1954).



Figuur 4.
(courtesy of Dr. R. E. Bonham Carter)

Daarentegen waren er 8 kinderen uit de groep der ernstige stenoses, die een duidelijke voorsprong, wat lengte en gewicht betreft, behaalden op hun leeftijdsgenoten, tegen 7 uit de groep der matige stenoses. 36 patiënten uit beide groepen tezamen hadden de voor hun leeftijd normale lengte en gewicht.

GALLIGAN (1952) vond bij Amerikaanse kinderen, de Wetzel Grid techniek gebruikend, geen verschil met de lichamelijke ontwikkeling van normale kinderen.

Het door WOOD (1950) beschreven “moon face”: blozend uiterlijk

met bolle rode wangen werd bij één meisje gezien, zij behoorde tot de groep der ernstige pulmonalisstenoses. Bij haar werd bij hartcatheterisatie in de rechter ventrikel een druk gemeten van 220 mm Hg. Bij geen der andere patiënten kon dit "typische" uiterlijk worden geconstateerd.

Sinds BONHAM-CARTER in 1954 op de verenigde vergadering van Britse en Nederlandse kinderartsen de aandacht vestigde op een syndroom voorkomend bij 30 van 1400 gevallen van congenitale hartafwijkingen, waaronder 11 gevallen van pulmonalisstenose, menen wij dit syndroom te hebben waargenomen bij 2 patiëntjes.

Dit syndroom wordt gekenmerkt door "wide set eyes, square boxlike chests, sometimes enlargement of the liver and spleen and mottled skin" (figuur 4). Beide kinderen behoorden tot de groep der ernstige stenoses. Zij hadden een duidelijk hypertelorisme (afstand tussen de binnenooghoeken meer dan 3 cm), een kubusachtige thorax en bij één van de twee bestond tevens een duidelijke cutis marmorata. Het syndroom van BONHAM-CARTER zou verwant zijn aan het syndroom van TURNER.

Samenvattend kan geconcludeerd worden, dat het beeld van de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum aanleiding geeft tot een aantal karakteristieke kenmerken.

1. Alle patiënten in deze reeks hebben een min of meer ruwe systolische soufflé in de 2e of 3e intercostaal ruimte links parasternaal.
2. Vaak wordt het geruis vergezeld van een voelbare thrill.
3. De 2e toon is meestal zacht of aanwezig bij de ernstige stenose. Dit intensiteitsverlies is minder uitgesproken bij de matige stenose.
4. Cyanose is bij de pulmonalisstenose een weinig frequent voorkomend verschijnsel. Zij kan zowel centraal, dan echter alleen via een rechts-links shunt door het foramen ovale of atriumseptumdefect, als perifeer veroorzaakt zijn. Zij wordt uitsluitend waargenomen in de groep der ernstige stenoses.
5. Achterstand in ontwikkeling komt bij een vrij hoog percentage der gevallen voor, dit in tegenstelling tot de mening in de literatuur. Daarentegen komt ook een relatief groot aantal patiënten voor, dat duidelijk boven de norm voor hun leeftijdsgenoten uitreikt, wat lichaamslengte en gewicht betreft.

De fysische bevindingen bij 77 patiënten worden weergegeven in een grafiek (fig. 3).

C. *Electrocardiografie.*

De belemmering, die de vernauwde pulmonaalklep opwerpt voor het bloed, dat de rechter ventrikel verlaat, zal tot gevolg hebben, dat de rechter kamer de systolische druk, nodig om het bloed uit te werpen, opvoert en tevens de contractie-tijd van de kamer verlengt. Voor het opvoeren van de druk is een krachtiger contractie dan normaal nodig. Is de belemmering voortdurend aanwezig, zoals dat bij de pulmonalisstenose het geval is, dan zal hypertrophie van de kamerspier resulteren. Het electrocardiogram reflecteert deze hypertrophie, vooral de aanzienlijke, vrij goed; dit in tegenstelling tot het röntgenogram, dat ons nauwelijks inlichtingen verschaft over de dikte van de hartspier, maar meer dilatatie weergeeft. Voor het verkrijgen van een indruk over het al of niet bestaan van een hypertrophie is het gewenst de beschikking te hebben over een uit twaalf afleidingen bestaand electrocardiogram te weten:

1. Drie bipolaire standaardafleidingen volgens EINTHOVEN (I, II, III).
2. Drie unipolaire extremitetenafleidingen volgens GOLDBERGER (aVR, aVL, aVF).
3. Zes unipolaire praecordiale afleidingen volgens WILSON (V1, V2, V3, V4, V5, V6), terwijl het daarnaast vooral in de kindergeneeskunde soms van belang is ook praecordiale afleidingen op te nemen van plaatsen, gelegen rechts van het sternum (V3R, V4R) en eventueel van de processus ensiformis (VE).

Voor het electrocardiogram bij volwassenen zijn door MYERS, KLEIN en STOFER (1948), SOKOLOW en LYON (1949) en anderen, criteria opgesteld voor het afleiden van hypertrophie van de rechter ventrikel. Deze criteria worden thans algemeen door de clinici aanvaard.

Door de patholoog-anatoom wordt vaak de door de clinicus uit het electrocardiogram voorspelde hypertrophie bevestigd (WALKER, SCOTT, HELM, 1955).

Voor kinderen zijn criteria veel minder zeker vast te stellen. Het kind vertoont in het electrocardiogram een geleidelijke overgang van een rechts-overwegend type naar normaal. Tussen het rechtstype bij de zuigeling: rechtsdeviatie elektrische as, Rs in V1, S in V6, tot het normale "volwassentype" verloopt een tijd van 6—10 jaar. Het is daarom duidelijk, dat bij kinderen met pulmonalisstenose deze, met de leeftijd wisselende rechtshypertrophie, moeilijkheden geeft bij de interpretatie van het electrocardiogram. Een goede hulp wordt de kinder-

arts hierbij geboden door de studie van ZIEGLER (1951), die bij een groot aantal kinderen in de leeftijd van 15 minuten tot 16 jaar de normale variatiebreedte vaststelde voor de onderdelen van het electrocardiogram in de twaalf afleidingen. Bij 553 kinderen werden extremitetenafleidingen gemaakt, bij 387 ook precordiale. Er werd zorg voor gedragen, dat een goede verdeling in leeftijdsgroepen werd bereikt. De door ZIEGLER uit dit materiaal verkregen gegevens zijn statistisch verwerkt in tabellen, die in één oogopslag tonen wat als normaal en wat als afwijkend van de norm moet worden geïnterpreteerd. Bij de verwerking van mijn electrocardiografische gegevens werd gebruik gemaakt van de tabellen van ZIEGLER en van de tabel van ALIMURUNG et al. (1951).

Bij de pulmonalisstenose kunnen we in het electrocardiogram het "hypertrophie de barrage" type van DONZELOT (1951) verwachten en wel des te meer uitgesproken naarmate de druk in de rechter ventrikel hoger is. Bij dit type vindt men in de standaardafleiding een draaiing van de elektrische as naar rechts van meer dan 100° , met negatieve T-toppen in de afleidingen II en III. De unipolaire praecordiale afleidingen tonen een Rs patroon in V1 tot V3, daarna treedt in V4—V6 een RS type op. Soms wordt in de rechter praecordiale afleidingen een qR complex gezien. De T-toppen zijn vaak negatief in de afleidingen V1—V3, soms zelfs in V4. Engelse auteurs spreken hier, indien de T-top inversie gepaard gaat met depressie van het ST segment, van "strain". Nu kan bij kinderen tot de leeftijd van 5 jaar de T-top negatief zijn van V1 t/m V4 en tot de leeftijd van 10 jaar tot en met V3. Hieruit zou te concluderen zijn, dat een belastingsbeeld bij kinderen beneden de leeftijd van 5 jaar fysiologisch zou voorkomen, ware het niet, dat ST-depressies in deze leeftijdsgroep normaal niet worden waargenomen boven de grens van 0,15 mV en dan, de zuigelingen leeftijd buiten beschouwing latend, nog sporadisch. Daarentegen komt ST-segmentverschuiving in positieve richting vooral bij oudere kinderen relatief vaak voor.

In dit materiaal heb ik van "strain" gesproken, indien de T-toppen negatief waren van V1 tot en met V4 en het ST segment in deze afleidingen meer dan 0,15 mV onder de iso-elektrische lijn lag.

De unipolaire extremitetenafleidingen tonen bij het "barrage" type een qR patroon in aVR, een rS complex in aVL en een qR type in aVF.

Bij de ernstige vormen van hypertensie in de rechter ventrikel vinden wij vaak een hoge, scherpe P-top in het electrocardiogram: "P-pulmo-

nale", "P-congenitale". Deze is waarschijnlijk het gevolg van hypertrophie van het rechter atrium, dat bij deze ernstige vormen van pulmonalisstenose tegen een relatief hoge diastolische druk in de rechter ventrikel in, het aangeboden bloed moet verwerken.

De vraag doet zich voor, of er enige correlatie bestaat tussen de mate van rechtshypertrophie op het electrocardiogram en de mate van hypertensie in de rechter ventrikel.

VAN DER SLIKKE (1956) vond bij volwassenen bij 31 patiënten met een druk in de rechter ventrikel lager dan 75 mm Hg, bij één patiënt een aanduiding van rechtshypertrophie. 20 patiënten uit zijn patiëntenmateriaal hadden een druk in de rechter ventrikel boven 75 mm Hg; allen toonden rechtshypertrophie in het electrocardiogram. Hij vond geen correlatie tussen de hoogte van de kamerdruk en de ernst van de hypertrophie in het electrocardiogram.

HOUBEN (1955) bestudeerde bij 30 patiënten met een pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum, alle jonger dan 14 jaar, het electrocardiogram. Zij vond bij 11 patiënten met een systolische druk onder 100 mm Hg in de rechter ventrikel tekenen van een matige rechtshypertrophie in het electrocardiogram, bij één patiënt een Rs in V1, bij de andere een hoge R in V1, zeer kleine of afwezige S, negatieve T-toppen. Alle patiënten met een druk boven 100 mm Hg toonden in meerdere of mindere mate rechtshypertrophie in het electrocardiogram. Ook in haar materiaal werd geen correlatie gevonden tussen ernst der stenose en graad der electrocardiografische afwijkingen.

CAMPBELL (1954) vond eveneens altijd electrocardiografische afwijkingen, indien in de rechter ventrikel een systolische druk van meer dan 100 mm Hg heerste.

SILVERMAN (1956) toonde aan, dat alle 20 patiënten met een druk van meer dan 100 mm Hg één of meer der volgende verschijnselen vertoonden:

1. R-top in V1 of V4R van 20 mm of meer;
2. P-pulmonale;
3. ST-segment en T-top veranderingen in de afleidingen over de rechter hartshelft.

Geen der patiënten met een rechter ventrikeldruk lager dan 100 mm Hg toonde abnormale ST-segmenten, T-top veranderingen, of P-pulmonale. Na operatie bleek bij vrijwel alle patiënten de druk aanzienlijk gedaald te zijn en met deze druk tevens het millivoltage van het

Rs-complex in de rechter praecordiale afleidingen. Eén patiënt, bij wie de druk in de rechter ventrikel na de operatie vrijwel onveranderd bleef, toonde geen verandering in het electrocardiogram.

De auteurs besluiten, dat het electrocardiogram een gevoelige indicator is voor de hoogte van de systolische druk in de rechter ventrikel.

LANDTMAN (1954), in een uitgebreide electrocardiografische studie over 46 gevallen van pulmonalisstenose voor en na operatie, vond evenals SILVERMAN en medewerkers significante verschillen: de amplitude van de P-top verminderde bij 40 patiënten, het QT-interval werd korter bij 16, de amplitude van RV1 verminderde bij 40, het begin van de intrinsicoïde deflectie in V1 verminderde bij 35 gevallen. De R/Q ratio in aVR verminderde bij 41 gevallen, het ST-segment werd bij vele gevallen normaal in afleiding II, III, aVF en V1, terwijl tevens de T-toppen in deze afleidingen vaak positief werden.

In tegenstelling tot deze, met een vrij goede positieve correlatie gepaard gaande studies over electrocardiogram en hoogte van de systolische druk in de rechter ventrikel, staat een mededeling van ECKSTEIN en medewerkers (1955). Zij vonden geen vaste of betrouwbare relatie tussen het electrocardiogram en de hoogte van de systolische druk in de rechter ventrikel. Zeven van de 22 patiënten vertoonden echter een incompleet rechter bundeltakblok, zodat het al of niet aanwezig zijn van rechtshypertrophie moeilijk te beoordelen valt.

De gegevens uit de literatuur samenvattend kan geconcludeerd worden, dat het electrocardiogram een betrouwbare maatstaf vormt voor een schatting van de systolische druk in de rechter ventrikel. Een systolische druk boven 100 mm Hg kan men verwachten bij die patiënten, die duidelijk tekenen van rechtshypertrophie, eventueel "strain", in het electrocardiogram vertonen. Indien een patiënt met pulmonalisstenose en gesloten septum ventriculorum rechtsdecompensatie vertoont, kan de maximale systolische druk in de rechter ventrikel lager gevonden worden dan 100 mm Hg; het electrocardiogram toont dan evenwel nog duidelijke tekenen van rechtshypertrophie en "strain". Indien het electrocardiogram geen rechtshypertrophie oplevert, dan is het zeer waarschijnlijk, dat de systolische druk in de rechter ventrikel niet de 100 mm Hg overschrijdt.

Verder is het electrocardiogram een nauwkeurige maatstaf voor het al of niet toenemen van rechtshypertrophie in de loop der jaren en als zodanig van belang bij het meebepalen van het tijdstip van operatie.

In mijn materiaal was het aantal gevallen, waarvan een volledig

electrocardiogram met twaalf afleidingen ten dienste stond, vrij gering. Sinds het in gebruik nemen van een nieuwe electrocardiograaf: Twin Viso Cardiette (Sanborn) in november 1954 werd bij alle cardiologische patiënten een electrocardiogram met twaalf afleidingen opgenomen; voordien slechts de drie standaard afleidingen. Dientengevolge staan slechts zeven en twintig electrocardiogrammen ten dienste. Tien van patiënten, bij wie bij hartcatheterisatie een systolische druk boven 100 mm Hg in de rechter ventrikel werd geregistreerd en zeventien van patiënten, bij wie de systolische druk in de rechter ventrikel varieerde van 35 mm Hg tot en met 100 mm Hg.

Ik gebruikte niet de criteria van ABRAHAMS en WOOD (1954) maar de tabellen van ZIEGLER (1951) en ALIMURUNG (1951), daar deze tabellen de normale spreiding voor kinderen respectievelijk van 0—16 en 0—13 jaar van de onderdelen van het electrocardiogram aangeven.

Bij de tien patiënten met een ernstige hypertensie in de rechter ventrikel werd, de tabellen van ZIEGLER gebruikend, op grond van de hoogte van de R-top in de VI negen keer een rechtshypertrophie geconstateerd; volgens de tabellen van ALIMURUNG bestond bij alle tien patiënten rechtshypertrophie. Bij de zeventien patiënten met een matige tot lichte hypertensie in de rechter ventrikel kon zowel volgens ZIEGLER als ALIMURUNG bij vijftien patiënten niet tot hypertrophie besloten worden. Bij twee patiënten met een druk in de rechter ventrikel van respectievelijk 90 mm Hg en 80 mm Hg kon uit het electrocardiogram tot het bestaan van een duidelijke rechtshypertrophie worden geconcludeerd.

De aanwezigheid van een "P-pulmonale" werd bij zeven patiënten uit de ernstige serie geconstateerd, daarentegen bij één patient met een matige pulmonalisstenose. De systolische druk in de rechter ventrikel bij deze patiënt bedroeg 80 mm Hg, tekenen van hypertrophie van de rechter ventrikel werden niet geconstateerd.

Het echte strainbeeld: negatieve T-toppen, soms tot V6 en ST-depressies van meer dan 1,5 mm werd in een klein aantal gevallen der ernstige stenoses gevonden: 3 gevallen, alle met een druk in de rechter ventrikel boven 150 mm Hg.

Dat het electrocardiogram soms een nauwkeuriger indruk verschaft over de ernst der stenose dan de bij hartcatheterisatie geconstateerde waarden is duidelijk gebleken bij een jongen van 9 jaar. Bij de eerste hartcatheterisatie in 1952 werd bij hem een maximale systolische druk in de rechter ventrikel gevonden van 165 mm Hg. Bij hercatheterisatie in 1956 slechts 75 mm Hg. De eind-diastolische druk in de rechter ven-

trikel was bij deze tweede hartcatheterisatie echter duidelijk verhoogd. De jongen vertoonde een veneuze stuwung en een positieve leverpols. Hij verkeerde dus in een toestand van decompensatie. Hoewel er een relatief lage druk in de rechter ventrikel werd gevonden liet het electrocardiogram een typisch strainbeeld zien (afb. 22, blz. 126). Uitsluitend afgaande op hartcatheterisatiegegevens zou deze jongen als matige pulmonalisstenose moeten worden geclassceerd. Bij operatie bleek er evenwel een zeer ernstige stenose te bestaan. Vooral bij gedecompenseerde gevallen van pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum blijkt het electrocardiogram van grote waarde te zijn.

De mate, waarin de electrische as in de standaardafleidingen naar rechts deviëerde, bleek in geen enkel verband te staan tot de mate van hypertensie in de rechter ventrikel. Negen patiënten in de groep der ernstige stenoses vertoonden in de unipolaire extremiteitenafleidingen een verticale stand, één een horizontale stand. Deze laatste patiënt werd niet in de beoordeling betrokken. Twee patiënten uit het overblijvende negental vertoonden in het electrocardiogram een electrische as van respectievelijk $+80^\circ$ en $+95^\circ$, hoewel bij beide de systolische druk in de rechter ventrikel 145 mm Hg bedroeg. De overige zeven vertoonden rechtsdeviaties van $+115^\circ$ tot $+180^\circ$, zonder dat er enig verband kon worden geconstateerd tussen de druk in de rechter ventrikel en de mate van rechtsdeviatie der electrische as.

In de groep der zeventien patiënten met een systolische druk lager dan 100 mm Hg werden van twee patiënten de electrocardiogrammen van de beoordeling uitgesloten wegens het niet voldoen aan het criterium: verticale stand. Zeven patiënten in de overblijvende groep van vijftien vertoonden een deviatie van de electrische as van $+100^\circ$ en meer.

Ook het type QRS complex in de aVR afleiding leverde geen bijdrage tot het bepalen van de mate van hypertensie in de rechter ventrikel op grond van het electrocardiogram. Nu eens werd bij een ernstige pulmonalisstenose een qR-complex geconstateerd, dan weer een Qr of QR-complex. Dezelfde typen werden ook in de groep der matige pulmonalisstenoses gevonden. Hoewel in het algemeen het qR-type bij de ernstige stenoses prevaleerde, tegen het Qr-type bij de matige.

De door ALLANBY en CAMPBELL (1949) geconstateerde verlenging van het PR interval kon niet worden bevestigd. Bij één patiënt was het PR interval duidelijk verlengd: 0,21 sec. bij een frequentie van 85/min. Deze jongen had een scherpe P-top met een amplitude van 6 mm en bleek bij operatie een enorm verwijd rechter atrium te hebben. Deze

zeer sterke verwijding kan een verlenging van het PR interval tot gevolg hebben gehad. Geen der andere, zes en twintig patiënten, toonde een significante verlenging van het PR interval in het electrocardiogram.

Mijn materiaal samenvattend kan geconcludeerd worden, dat

1. Het electrocardiogram een vrij nauwkeurige indruk verschaft over de mate van hypertensie in de rechter ventrikel.
 - a. Bij de groep der ernstige stenoses vrijwel altijd een duidelijke rechtshypertrophie wordt gevonden.
 - b. Bij de groep der matige stenoses vrijwel nooit electrocardiografische rechtshypertrophie bestaat.
2. Er geen relatie is vast te stellen tussen de mate van hypertensie in de rechter ventrikel en de ernst van de rechtshypertrophie in het electrocardiogram bij de groep patiënten met een ernstige stenose.
3. Bij decompensatie het electrocardiogram een nauwkeuriger maatstaf is voor het bepalen van de ernst der stenose dan de intracardiaal gemeten systolische druk in de rechter ventrikel.
4. De mate van rechtsdeviatie der elektrische as in geen verband blijkt te staan tot de mate van hypertensie in de rechter ventrikel.
5. De vorm van het QRS complex in de unipolaire extremiteitenafleiding aVR geen conclusies toelaat omtrent de hoogte van de systolische druk in de rechter ventrikel.

D. *Röntgenologie.*

In tegenstelling tot de electrocardiografie kan de röntgenologie ons geen inlichtingen verschaffen over het eventueel bestaan van hypertrophie, echter wel over dilatatie. De waarde van het röntgenologisch onderzoek van het hart wordt vaak overschat. CAFFEY (1950) waarschuwt voor het hechten van te grote waarde aan het röntgenonderzoek: "The roentgen estimate of the size and position of the individual chambers of the heart is based on the usually poorly defined marginal arcs of the different chambers in the borders of the cardiac silhouette. These marginal arcs of the chambers vary considerably in normal hearts of persons of different constitutional types and in the same heart under different circumstances".

Dat hypertrophie zonder dilatatie zichtbaar zou zijn op het röntgenogram is moeilijk aan te nemen. De patholoog anatoom spreekt van hypertrophie van de rechter ventrikel als de kamerwand dikker is dan 5 mm, dit correleert vrij goed met de electrocardiografische bevindingen.

Zou de rechter kamerwand tweemaal zo dik zijn, dus 10 mm, dan zou de totale hartvergroting in dwarse diameter 1 cm zijn! Normaliter veroorzaakt de hartcontractie zelf reeds deze verandering in dwarse diameter.

SUSSMAN en JACOBSON (1955) gaven een expertise van röntgenogrammen van vijf en twintig gevallen van tetralogie van Fallot en veertig gevallen van congenitale pulmonalisstenose, zonder dat zij bekend waren met de overige klinische gegevens der patiënten. Zij vonden, dat bij het merendeel van de patiënten met pulmonalisstenose, al of niet gecombineerd met een intracardiale shunt, de rechter ventrikel röntgenologisch niet vergroot was. De aanwezige rechtshypertrophie kon zonder angiocardiografie niet vastgesteld worden en komt beter tot uitdrukking in het electrocardiogram. De druk in de rechter ventrikel en de röntgenologische grootte waren onafhankelijk van elkaar.

DOTTER (1956) wijst in een editorial ook op de beperkte waarde van de röntgenologie als hulpmiddel bij het aantonen van hartvergroting. "Our ability tot assess enlargement of individual ventricles through conventional roentgenologic methods has been considerably overestimated".

VAN DER SLIKKE (1956) vond bij ernstige vormen van pulmonalisstenose, vooral bij die met een rechts-links shunt via het boezemseptum, vaak een vergroting van de rechter kamer. Waarschijnlijk hebben wij bij deze gevallen meer te maken met dilatatie dan met hypertrophie. Immers, voor het ontstaan van een rechts-links shunt via het boezemseptum moet de druk in het rechter atrium hoger zijn dan in de linker boezem. Deze hogere druk in het rechter atrium ontstaat door de hogere eind-diastolische druk in de rechter ventrikel, bij welke druk de rechter boezem zich moet aanpassen om in staat te zijn de rechter ventrikel te vullen. Een zekere graad van dilatatie van de rechter kamer is het gevolg van deze hogere eind-diastolische druk. Het is deze dilatatie, die wij in het röntgenologische beeld waarnemen. HOUBEN (1955) vond geen verband tussen de röntgenologisch bepaalde hartgrootte en de electrocardiografisch vastgestelde hypertrophie van de rechter ventrikel.

Is de vergroting van de rechter kamer geen constant verschijnsel bij congenitale pulmonalisstenose, de toestand van de pulmonaal vaten is vooral bij de ernstige vormen vrij typisch:

- a. "poststenotische" verwijding van de hoofdtak vaak gepaard gaand met verwijding van de linker tak van de longslagader.
- b. Nauwe, perifere longvaten.

ABRAHAMS en WOOD (1951) vonden bij al hun patiënten met een ernstige stenose deze combinatie en ook bij drie patiënten met een matig vernauwde klep. BLOUNT (1954) hecht veel waarde aan het doorlichtingsbeeld: sterk pulseren van de conus pulmonalis en van het verwijde gedeelte van de linker tak in tegenstelling tot het niet pulseren van de kleinere vaten. Bij kleine kinderen is het zeer moeilijk vast te stellen of de kleinere longvaten al dan niet pulseren.

Voor het ontstaan van de poststenotische verwijding van de arteria pulmonalis zijn vele oorzaken aangevoerd. DONZELOT, D'ALLAINES (1954) vermelden de oudste publicaties hierover. Als oorzaken zijn sinds 1856 opgegeven: stase en overdruk; verlies van elasticiteit van de vaatwand door tuberculose; endarteritis van de vaatwand; slechte bloedvoorziening van de wand van de arteria pulmonalis; gevolg van het mechanisch effect van de door het nauwe ostium spuitende bloedstraal (SNELLEN, 1950, HOLMAN 1954, KJELLBERG c.s. 1955). Vooral deze laatste "mechanische theorie" heeft veel aanhangers gevonden. Men zou echter verwachten, dat volgens deze theorie de ernstige vormen van pulmonalisstenose de duidelijkste poststenotische verwijding zouden vertonen. Dit blijkt echter niet het geval te zijn. (VAN DER SLIKKE, 1956).

VAN BUCHEM wees reeds in 1953 op de discrepantie tussen de graad der stenose en de dilatatie van de arteria pulmonalis. Zelfs zonder de aanwezigheid van een drukgradiënt komt verwijding voor. In een recent artikel (VAN BUCHEM, 1956) werd uit angiocardiogrammen van gevallen van valvulaire pulmonalisstenose een grote variatiebreedte van de diameter der longslagader afgeleid. Er werd geen positieve correlatie gevonden tussen de grootte van de arteria pulmonalis en de druk in de rechter ventrikel, evenmin als tussen de grootte van het drukverval over de pulmonaalklep en de dilatatie. De verwijding kan afwezig zijn, zowel in lichte als ernstige gevallen van pulmonalisstenose. Zeer moeilijk met de mechanische theorie bleek te verklaren de soms extreme wijidte van de longslagader in gevallen met een idiopathische pulmonalisdilatatie, een afwijking, waarbij in het geheel geen drukverval bestaat over de pulmonaalklep. VAN BUCHEM komt dan ook tot de conclusie, dat we bij de valvulaire pulmonalisstenose met "poststenotische" verwijding te maken hebben met twee congenitale afwijkingen, te weten:

- a. De klepstenose als zodanig.
- b. De dilatatie van de arteria pulmonalis.

Ook embryologisch laat dit samengaan zich goed verklaren. Het is

niet uitgesloten, dat hydraulische krachten, als derde factor, meewerken aan de uiteindelijke dilatatie van de arteria pulmonalis.

Evenals SELZER (1949) beschrijft ook VAN BUCHEM (1956) één geval met een enorme, aneurysmatische verwijding van de arteria pulmonalis. Het geval van SELZER werd zelfs, ten onrechte, voor een long-tumor gehouden.

In extreme gevallen van pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum kan de verwijde arteria pulmonalis geheel schuil gaan achter de sterk gedilateerde rechter kamer.

Ik zag dit éénmaal bij een jongen van 9 jaar met een extreme vorm van pulmonalisstenose (plaat 1). Na de succesvolle operatie werd de verwijding duidelijk.

Nauwe perifere longvaten worden door vele auteurs vermeld. HOUBEN (1955) vond röntgenologische longischaemie bij zestien patiënten in haar reeks van dertig. Elf patiënten behoorden tot die groep der pulmonalisstenose, waarbij de druk in de rechter ventrikel hoger dan 100 mm Hg was.

De literatuur samenvattend kan geconcludeerd worden, dat:

1. De grootte van het hart geen duidelijke aanwijzing geeft over het al of niet bestaan van hypertrophie.
2. De verwijding van de stam van de longslagader, gepaard gaand met ischaemie van de longvelden typisch is voor een valvulaire stenose van de arteria pulmonalis.
3. De mate van verwijding der arteria pulmonalis in geen verband staat tot de ernst der stenose.

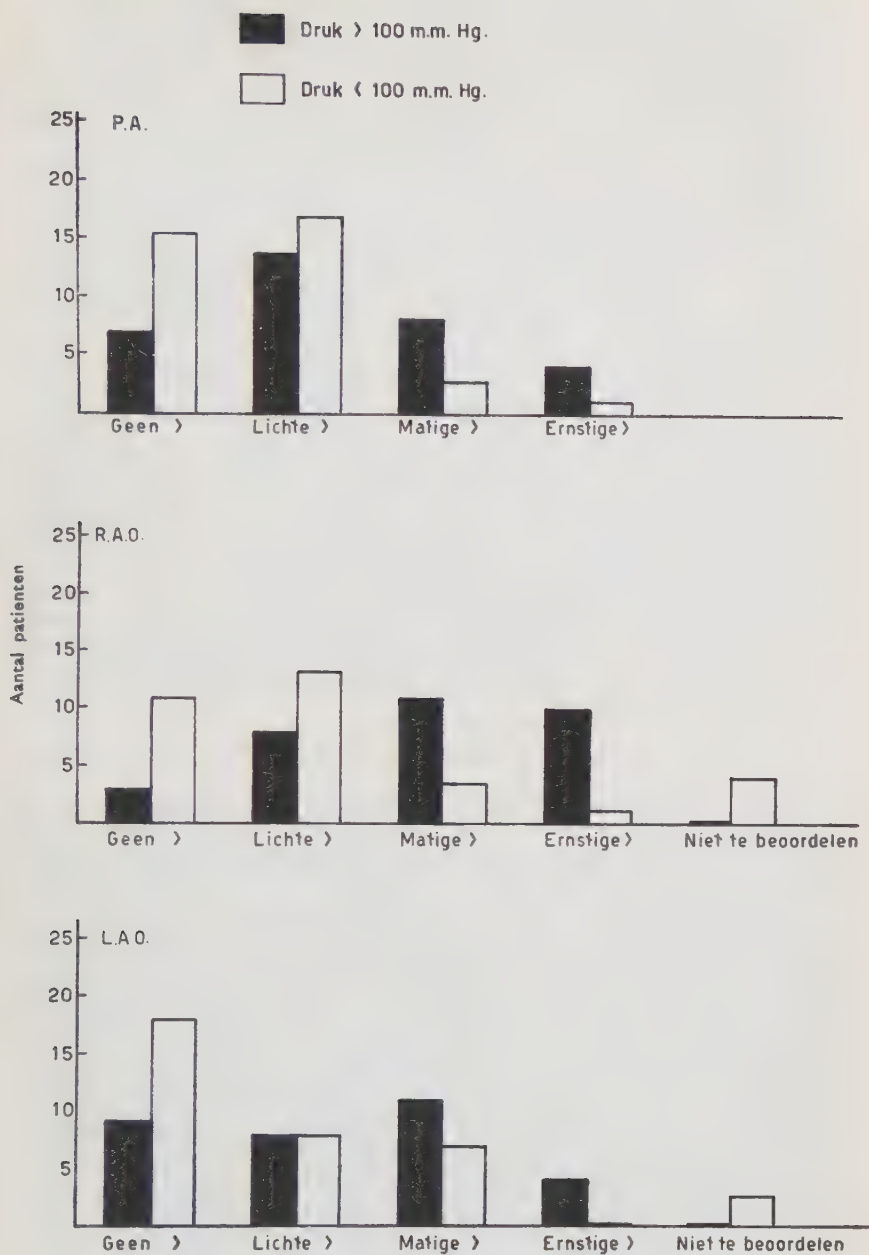
Ook in mijn materiaal kwam dit tot uiting. Van vijf en dertig patiënten met een lichte of matige stenose en van twee en dertig patiënten met een ernstige stenose stonden ons, goed te beoordelen röntgenfoto's ter beschikking. Bij alle patiënten werden tenminste drie foto's gemaakt:

voor-achterwaarts,
eerste (rechter) schuine stand,
tweede (linker) schuine stand.

De röntgenbuis was op 2 meter van het "object" geplaatst.

Voor de beoordeling van een eventueel bestaande rechtsvergroting van het hart werd gebruik gemaakt van de criteria van de NEW YORK HEART ASSOCIATION (1953):

1. In de voor-achterwaartse stand vergroting meestal naar boven en naar links, met als gevolg vulling van de concaviteit tussen aortaknop en linker ventrikel.



Figuur 5.

Röntgenologische bevindingen grafisch voorgesteld. (67 patiënten). > = vergroting

2. In de eerste schuine stand vergroting van de "outflow tract" naar voren met als gevolg uitbochting in de door longweefsel gevormde driehoek van het mediastinum anterius.
3. In de tweede schuine stand uitbochting in het onderste gedeelte van de voorste hartcontour. Een hoek kan worden gezien vlak boven deze uitbochting (indien ook het rechter atrium of hartoor vergroot is, verdwijnt deze hoek).

Het bleek vaak uitermate moeilijk te zijn volgens deze criteria te bepalen of een ventrikel niet, licht, matig of aanzienlijk vergroot was, daar subjectieve factoren mede een grote rol speelden.

Het resultaat van de beoordeling is grafisch voorgesteld in figuur 5. De groepsindeling in ernstige en matige tot lichte pulmonalisstenose bleef gehandhaafd.

Vier röntgenfoto's in de rechter schuine stand in de groep der matige stenoses moeten wegens slechte opnametechniek van de beoordeling worden uitgesloten. Hetzelfde gold voor twee foto's in linker schuine stand van patiënten met een matige stenose.

Het blijkt, dat over het algemeen meer hartvergrotingen voorkomen in de groep der ernstige stenoses, dan in die van de matige en lichte.

Daartegenover staat, dat in de groep der lichte stenoses één keer een sterk vergroot hart werd gezien, waarvoor geen oorzaak werd gevonden en in de groep der ernstige bij één patiënt een normale hartgrootte kon worden geconstateerd.

Lichte vergrotingen van het hart blijken in de voor-achterwaartse richting en in de linker schuine stand bij beide groepen in vrijwel gelijke frequentie voor te komen.

Matige vergrotingen worden relatief vaker gezien bij de ernstige stenose, terwijl aanzienlijke vergrotingen vrijwel uitsluitend in de groep der ernstige stenoses worden gezien.

Opvallend in de figuur is ook de discrepantie tussen het vaststellen van vergroting in de voor-achterwaartse, rechter schuine of linker schuine stand. Een hart, dat in de rechter schuine stand duidelijk vergroot leek, bleek in de linker schuine stand nauwelijks vergroot genoemd te kunnen worden.

Verwijding van de hoofdstam van de arteria pulmonalis werd bij vrijwel alle patiënten met een ernstige pulmonalisstenose waargenomen. Eén patiënt met een aanzienlijke vergroting van de rechter hartshelft bleek geen verwijding te hebben; in hoeverre hier de dilatatie de verwijde hoofdtak maskeerde is moeilijk uit te maken. Bij geen der vier patiënten



Plaat I'



Plaat II'

met een infundibulaire pulmonalisstenose werd een verwijding van de hoofdstam van de arteria pulmonalis waargenomen.

Deze vorm van pulmonalisstenose komt in het hoofdstuk over de physiologische bevindingen uitvoeriger aan de orde.

Negen patiënten in de “ernstige” groep hadden een geringe dilatatie, tien een duidelijke en vijf een aanzienlijke, bij drie patiënten bleek geen verwijding van de hoofdtak te bestaan, echter wel een duidelijk verwijde arteria pulmonalis sinistra. Dit was eveneens het geval bij drie patiënten met een matige stenose van de pulmonaalklep. In deze groep van matige en lichte pulmonalisstenose toonden vier patiënten geen dilatatie, twaalf een lichte, vijftien een duidelijke en één een aanzienlijke.

Ook in mijn materiaal bleek er geen verband te bestaan tussen de ernst der stenose en de graad van pulmonalisdilatatie.

De vaattekening in de longperiferie was duidelijk verminderd bij zes en twintig patiënten met een ernstige stenose en bij achttien met een matige of lichte stenose.

Een normale longtekening werd gezien bij drie ernstige en vijftien matige stenoses. Een toegenomen longtekening kon bij drie ernstige en twee matige pulmonalisstenoses worden vastgesteld.

Duidelijke pulsaties van de perifere vaten kon bij geen dezer laatste vijf patiënten worden waargenomen.

Bij alle patiënten maakte de röntgenfoto een “left-descending” aorta waarschijnlijk.

Mijn materiaal samenvattend kan geconcludeerd worden, dat:

1. De röntgenologisch bepaalde grootte van de rechter ventrikel geen indruk verschaft over de ernst der stenose.
2. In vrijwel alle gevallen van valvulaire pulmonalisstenose röntgenologisch een dilatatie van de hoofdstam van de longslagader kon worden gevonden, ongeacht de ernst van de stenose. Bij geen der gevallen van infundibulaire stenose de hoofdstam verwijd was.
3. Ischaemie van de longvelden een typisch teken is van één of andere vorm van pulmonalisstenose, al of niet gecombineerd met andere cardiale defecten.
4. Samengaan van dilatatie van de arteria pulmonalis en ischaemie van de longvelden het typische verschijnsel van de valvulaire pulmonalisstenose is.

PHYSIOLOGISCHE BEVINDINGEN BIJ DE PULMONALIS-STENOSE MET GESLOTEN SEPTUM VENTRICULORUM.

Het is dank zij het experiment van FORSSMANN (1929) en de uitwerking hiervan voor de kliniek door Cournand (1941, 1947), Brannon (1945), Dexter (1946), Bing (1947) en medewerkers, dat de methodiek der hartcatheterisatie zich een blijvende plaats in de kliniek heeft veroverd. Sinds deze eerste, klinische hartcatheterisaties, nu 12 jaar geleden, is deze methodiek van hartonderzoek over de wereld zo wijd verbreid toegepast, dat het aantal publicaties over dit onderwerp onoverzienbaar is geworden.

Het is vooral de, vroeger als zeldzaam beschouwde, pulmonalisstenose die dank zij de toepassing van hartcatheterisatie in het cardiologisch onderzoek een bekende afwijking is geworden. Het is slechts tien jaar geleden, dat Taussig (1947) vermeldde geen enkel geval van pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum te hebben gezien. De voorspelling van Currens in 1945, dat pulmonalisstenose vaker zou voorkomen dan tot die tijd werd gemeend, is later volkomen bevestigd.

Bij de diagnostiek van de pulmonalisstenose is de hartcatheterisatie een onmisbare en in geoefende handen relatief veilige methode van onderzoek geworden. Van de angiocardiografie door Castellanos (1938), Robb en Steinberg (1939) ontwikkeld, kan dit niet zonder meer gezegd worden. De risico's eraan verbonden zijn aanzienlijk hoger, dan die verbonden aan hartcatheterisatie. Ik heb er bij de diagnostiek van de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum weinig gebruik van behoeven te maken. Slechts bij twee patiënten uit de serie werd angiocardiografie verricht.

De methodiek van de selectieve angiocardiografie: het per hartcatheter inbrengen van röntgencontrastvloeistof in het gewenste hartgedeelte, heeft ongetwijfeld grote voordelen voor de diagnostiek. Vooral het Zweedse cardiologische team verbonden aan de kinderkliniek van het Karolinska Sjukhuset in Stockholm heeft deze methode tot een hoge perfectie opgevoerd (Kjellberg, Mannheimer, Rudhe, Jonsson, 1955). Bij mijn patiënten kon deze methode niet worden toegepast.

Het is mogelijk, dat, door het als routine toepassen van selectieve injectie van kleurstof op verschillende plaatsen in de circulatie, minder

behoefte gevoeld werd de angiocardiografie een ruimere plaats in het onderzoekschema toe te meten. Voor differentiëring van de tetralogie van FALLOT van pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum kreeg ik voldoende gegevens met de kleurstofinjectietechniek in handen om deze twee vitia met vrij grote zekerheid van elkaar te kunnen scheiden. In Nederland zijn het JONXIS (1953, 1954) en VAN RUYVEN (1953) geweest, die op het grote belang van de selectieve injectie van kleurstof voor de differentiële diagnostiek gewezen hebben. BEEKHUIS (1954) wijdde een proefschrift aan de kleurstofinjectietechniek. In de U.S.A. is het vooral het team van de Mayo Clinic onder leiding van SWAN (1953), die studie gemaakt heeft van de selectieve kleurstofinjectie bij aangeboren hartziekten.

Hieronder volgt een kort overzicht van de gevolgde techniek.

I. METHODIEK EN APPARATUUR.

A. *Hartcatheterisatie.*

1. De voorbereiding.

Vier uur voor de ingreep krijgt het kind een suppositorium DULCOLAX (Boehringer) rectaal, zuigelingen 5 mgr, kinderen boven de leeftijd van 1 jaar 10 mgr. DULCOLAX is de handelsnaam voor (4,4'-diacetoxy-diphenyl)-(pyridil-2)-mëthaan, een zuivere, kristallijne verbinding. Het behoort tot de groep der contactlaxantia. De peristaltiek van de dikke darm wordt door dit laxans in sterke mate gestimuleerd, zonder dat spasmen optreden. Onaangename reacties deden zich nooit voor, dit in tegenstelling tot de vroeger gebruikelijke reinigingsclysma's.

Met DULCOLAX werd een goede reiniging van colon sigmoideum en rectum verkregen. Het reinigen van de darm was noodzakelijk in verband met het voor de ingreep toe te dienen basis narcoticum. Bij de kinderen werd hiervoor PENTOTHAL (thiopentone) gebruikt in een dosering van 35 mgr/kg lichaamsgewicht rectaal, een half uur voor de hartcatheterisatie gegeven. Meer dan 500 mgr rectaal werd niet gegeven. Tijdens de hartcatheterisatie werd, indien noodzakelijk, door de hartcatheter nog maximaal 10 mgr/kg PENTOTHAL ingespoten.

Met deze techniek van narcose had ik zeer goede ervaringen. In het algemeen werd er naar gestreefd kinderen boven de leeftijd van 6 jaar zonder narcose te catheteriseren, wat met behulp van een goede, op het kind ingestelde kinderverpleegster ook meestal mogelijk bleek.

2. De ingreep.

Bij alle patiënten werd de hartcatheter ingebracht in de vena saphena magna. De art. femoralis werd gepuncteerd met een speciaal voor dit doel veranderde Cournand catheter. Wij waren ons hierbij wel bewust, dat het registreren van de directe bloeddruk in de art. femoralis het grote nadeel heeft, dat op deze wijze geen nauwkeurige afspiegeling van de in de linker ventrikel heersende systolische druk werd verkregen. Door de hogere perifere weerstand in de benen en het effect van de terugkerende golf wordt de systolische druk in de liesslagader hoger gevonden dan in de linker ventrikel. (Wiggers, 1952). Als lokaal anaestheticum werd gebruikt

XYLOCAINE (Astra). Op dit lokaal anaestheticum viel de keuze, omdat het in tegenstelling tot procaine een sterk adrenolytische werking heeft, geen invloed uitoefent op het hart, en minder toxisch is dan procaine.

Een ander voordeel, vooral voor de Paediatrie, was gelegen in het feit, dat veel minder behoefte was te worden ingespoten en de anaesthesie gedurende de gehele ingreep bleef bestaan.

Wij kregen de indruk, dat veel minder vaak vaatspasmen werden gezien bij het gebruik van XYLOCAINE dan bij het gebruik van PROCAINE. De noodzaak om papaverine te geven, zoals HOUBEN (1955) beschrijft, bestond dan ook niet.

Op deze wijze werd in de Groninger Kinderkliniek van 1 januari 1953 tot 31 december 1956 bij 488 patiënten hartcatheterisatie verricht. Eén patiënt overleed na de hartcatheterisatie. Dit was een zuigeling van 4 maanden, die bij obductie een truncus arteriosus communis bleek te hebben.

3. Het instrumentarium.

a. *Catheters.*

Als catheters werden gebruikt Cournand catheters van de United States Catheter and Instrument Corp. Glenn Falls. N.Y.

Een enkele keer werd gebruik gemaakt van een electrode catheter, waarmee het mogelijk was een intracardiaal electrocardiogram te registreren. De catheter werd tijdens de hartcatheterisatie zo langzaam mogelijk doorstroomd met een 0.9%-tige oplossing van NaCl, waaraan per 500 ml 25 mgr heparine en 100.000 E penicilline was toegevoegd. Het gebruiken van physiologische zoutoplossing ter doorstroming van de hartcatheter is één van de nadelen van de methode. Bij te snel en te langdurig toedienen van zoutoplossing is vooral bij kleine kinderen de kans op het ontstaan van decompensatie niet denkbeeldig. Er dient dan ook altijd voor gezorgd te worden, dat de druppelsnelheid zo laag mogelijk is, zonder dat evenwel bloedstolling in de catheter optreedt. Het gebruik van een 5% glucose oplossing als doorstromingsvloeistof is vrijwel niet mogelijk, daar dan snel bloedstolling in de catheter optreedt.

b. *Apparatuur voor drukmeting.*

Vanaf het invoeren van de hartcatheterisatie als hulpmethode bij de diagnostiek van aangeboren hartgebreken in de Groninger Kinderkliniek werd gebruik gemaakt van apparatuur voor intracardiale drukmeting ontwikkeld door de Firma KIPP te Delft, onder de naam CLINIGRAPH.

De druk-overbrenger bestaat uit een metalen membraan, waarop via de catheter bloeddruk wordt uitgeoefend. Aan de achterzijde van de membraan is in het midden een pennetje aangebracht. Een kleine spiegel, opgehangen aan een torsiedraad, drukt voortdurend op het pennetje. Het spiegelkje ontvangt licht van een ingebouwde zwakstroom lamp. Het opgevangen licht wordt door de spiegel gereflecteerd op een differentiële fotocel.

Als de bloeddruk veranderingen ondergaat, zal de membraan min of meer uitbochten en zal zich het, door het spiegelkje weerkaatste, lichtpunt verplaatsen over de differentiële fotocel. Het gevolg van deze beweging is, dat één fotocel meer licht ontvangt dan de andere. Het hieruit ontstane spanningsverschil wordt gevoerd naar een zeer gevoelige stylo spiegel-galvanometer, waarvan de deflectiones overeenkomen met de variaties in bloeddruk. De galvanometer deflectiones worden fotografisch geregistreerd met een papersnelheid van 25 mm/sec.

Het apparaat is gevoelig voor schommelingen in bloeddruk, mits de snelheid van de maximale bloeddrukswisselingen de grens van 0.05 sec. niet overschrijdt. Door meer of minder licht op het spiegelkje te werpen, kan de gevoeligheid van de drukmeet-

apparatuur op eenvoudige wijze veranderd worden. IJking geschiedde door het bepalen van de galvanometerdeflectie op een waterkolom van 150 cm.

Het membraan-spiegel systeem, de lamp en de fotocel zijn onder een lichtdichte afsluiting geplaatst. Een vierweg kraan-systeem voor verbinding met de hartcatheter en intraveneus druppelsysteem is aan de drukmeetapparatuur verbonden. Een tweede, zeer gevoelige spiegel-galvanometer is toegevoegd aan het systeem voor drukmeting, teneinde gelijktijdig een electrocardiogram te kunnen registreren.

Verder is aangebracht een tijdsignaal, elk tijdsinterval van $\frac{1}{5}$ sec. registrerend en een MAREY drum ter registratie van de ademhalingsfrequentie en diepte.

Voor de kleurstofinjectietechniek is tevens opgesteld een gevoelige stylo spiegel-galvanometer aansluitend op de reflectieoxymeter van BRINKMAN en ZIJLSTRA (1951), — de cycloop — en een spiegelsignaal om het ogenblik van injectie van kleurstof exact te registreren.

c. Apparatuur voor bepaling van het zuurstofgehalte der bloedmonsters.

Voor het bepalen van de zuurstofverzadiging der tijdens de hartcatheterisatie verkregen bloedmonsters, werd de BECKMANN-spectrofotometer gebruikt. De extinctie van het in een cuvette gebrachte gehaemolyseerde bloedmonster werd gemeten bij twee golflengtes (8050 en 6500 Å). Uit de met deze methode verkregen waarden, viel gemakkelijk het zuurstofverzadigingspercentage van het onderzochte monster te bepalen. Deze methode heeft twee voordelen. In de eerste plaats is de methode niet tijdrovend in tegenstelling tot de methode van VAN SLIJKE. Een geroutineerde analyste kan het zuurstofverzadigingspercentage van twintig bloedmonsters in één uur bepalen. In de tweede plaats is weinig bloed nodig: 2 ml voor één bepaling. Vooral dit is van grote waarde in de kindercardiologie.

Een vergelijkende studie naar de betrouwbaarheid van deze colorimetrische bepaling t.o.v. de gasometrische van VAN SLIJKE wees uit, dat deze methode dezelfde graad van betrouwbaarheid heeft als de bepaling volgens VAN SLIJKE (JONXIS en BOEVE, 1956).

De bloedmonsters werden onder paraffine opgevangen in buisjes, die 1 druppel heparine bevatten.

Daar het patiëntenmateriaal uitsluitend uit kinderen tot de leeftijd van 13 jaar bestond, was het niet mogelijk tijdens de hartcatheterisatie betrouwbare inspanningsproeven te laten uitvoeren.

Bepaling van het zuurstofverbruik tijdens de hartcatheterisatie werd niet verricht, zodat de FICK-formule ter bepaling van het hartminuutvolume niet kon worden toegepast.

B. Selectieve kleurstofinjectie in de bloedbaan.

1. Apparatuur.

Zoals reeds beschreven, is voor het toepassen van de methodiek van selectieve kleurstofinjectie in de Clinigraph mede opgesteld een gevoelige spiegel-galvanometer ter bepaling van de sterkte van het door de cycloop opgevangen gereflecteerde licht der huid. De uitslagen der galvanometer worden fotografisch vastgelegd (snelheid van het registratiepapier 5 mm/sec.).

Voor een uitvoerige beschouwing over de theorie en praktische toepassing van de methode moge verwezen worden naar de dissertaties van ZIJLSTRA (1951) en BEEKHUIS (1954).

De cycloop werd bij alle patiënten geplaatst op een van te voren gearterialiseerd gedeelte van het voorhoofd. Een goede arterialisatie werd verkregen met histamine-iontophorese. Er werd een steeds vers bereide 6 pro mille histaminephosfaat-op-

lossing gebruikt. Deze wordt op een filtreerpapierje onder de positieve electrode van het iontophorese apparaat gebracht. Als iontophorese stroomsterkte was een zeer kortdurende stroomstoot van 4 milliampère nodig. Er ontstond dan een fraaie rode vlek, die ongeveer 20 minuten bleef bestaan.

2. Kleurstof.

Daar bij de selectieve kleurstofinjectie methode herhaalde malen achtereen op verschillende plaatsen in het hart kleurstof gespoten moet worden, verviel het gebruik van Evansblue, T 1824, door de slechte eliminatie van deze kleurstof en de daarmee gepaard gaande ongewenste verkleuring van de huid. Om deze reden werd het methyleenblauw (methylthionine HCl) in een 1% oplossing gebruikt, een kleurstof, die ongestraft herhaalde keren achtereen kan worden ingespoten. De kleurstof wordt snel in een leucovorm omgezet en door de nieren geëlimineerd. Het geeft een kortdurende blauwe verkleuring van huid en slijmvliezen.

De basislijn van het door de cycloop galvanometer gereflecteerde licht werd na elke injectie op een vast punt van de op de camera gemonteerde schaalverdeling teruggebracht. Om de in te spuiten hoeveelheid kleurstof zoveel mogelijk te beperken, werd de cycloop op de hoogst bereikbare gevoeligheid ingesteld.

3. Techniek van de injectie.

Via de hartcatheter wordt het methyleenblauw op verschillende plaatsen in de circulatie gebracht. Hiervoor werd een techniek gebruikt, zoals die ook door het team van de Groninger Kinderkliniek bij de angiocardiografie wordt toegepast. Na de catheter, met behulp van doorlichting en drukmeting, in het gewenste gedeelte van het hart te hebben gebracht, overtuigde men zich eerst van een onbelemmerde ligging. Indien het electrocardiogram geen extra-systolen liet zien en gemakkelijk bloed door de catheter kon worden aangezogen, werd aangenomen, dat de catheter vrij in de bloedbaan lag. Vervolgens werd de hartcatheter zeer langzaam met een geringe hoeveelheid methyleenblauw „geladen”, meestal was 0.5 ml (5 mgr) voldoende. Het inbrengen van de kleurstof moet langzaam en voorzichtig geschieden, daar anders een gedeelte uit het cathetereinde vloeit. Na het „laden” van de catheter werd met een 10 ml recordspuit, gevuld met physiologische zoutoplossing, de kleurstof met enige kracht in de bloedbaan gespoten. Op deze wijze worden met een geringe hoeveelheid methyleenblauw over het algemeen fraaie curves verkregen.

Nevenverschijnselen van het inspuiten van methyleenblauw, zoals nausea en braken deden zich bij een klein aantal patiënten voor, zij waren echter van korte duur. Complicaties van het op deze wijze inspuiten van kleurstof traden nooit op.

C. Angiocardiografie.

1. Apparatuur.

Voor de enkele keer, dat angiocardiografie bij de patiënten noodzakelijk geoordeeld werd, werd gebruik gemaakt van een mechanische platenwisselaar van het type SCHÖNANDER.

Röntgenfoto's werden gemaakt in één richting, meestal in linker schuine stand, met een frequentie van 4 per seconde.

2. Anaesthesie.

Bij alle patiënten, die angiocardiografie ondergingen, werd algemene narcose gegeven door een anaesthesist.

Meestal werd na een voorbereiding met PENTOTHAL (thiopentone) een narcosemengsel toegediend van lachgas-trileen-zuurstof. Intratracheale narcose was nooit nodig. Wel was instrumentarium aanwezig om bij eventuele complicaties ogen-

blikkelijk te kunnen intuberen. Vlak voor het inspuiten van het contrastmiddel werd een op leeftijd en gewicht van de patiënt afgestelde hoeveelheid scoline (succinylcholine) intraveneus ingespoten, zodat gedurende de tijd van opnames de patiënt niet ademde, hetgeen de kwaliteit der foto's aanzienlijk ten goede kwam. Tijdens het wisselen der platen werd door de anaesthesist niet geventileerd.

3. Contrastmiddel.

Als contrastmiddel werd gebruikt DIJODON (leo) in een 70% oplossing. Voor de in te spuiten hoeveelheid contrast werd gebruik gemaakt van het doseringsschema van LIND en WEGELIUS (1952).

Het middel werd, via een per venesectie in de vena basilaris ingebrachte dikke infuusnaald, zo snel mogelijk ingespoten. Direkt na het beëindigen der contrastinjectie werd 10 ml physiologische zoutoplossing ingespoten. Hiermee werd bereikt, dat geen contrastvloeistof bleef nastronien, hetgeen de interpretatie der angiocardio-grammen aanzienlijk kan bemoeilijken.

Meestal werd ingespoten in de linker arm, tenzij bij hartcatheterisatie een vena cava superior sinistra werd vastgesteld. Spuiten wij bij het aanwezig zijn van deze afwijking in de linker vena basilica in, dan stroomt de contrastvloeistof voor het hart langs en wordt de beoordeling, vooral van de eerste foto's van de serie, uitermate bemoeilijkt. In deze gevallen werd altijd ingespoten in een rechter armader.

Complicaties hebben zich bij vijf en dertig op deze wijze uitgevoerde angiocardio-grafiën nooit voorgedaan.

II. RESULTATEN.

Na beschrijving van de gebruikte apparatuur en methodiek zullen de resultaten, met de diverse hulpmethoden bereikt, worden besproken.

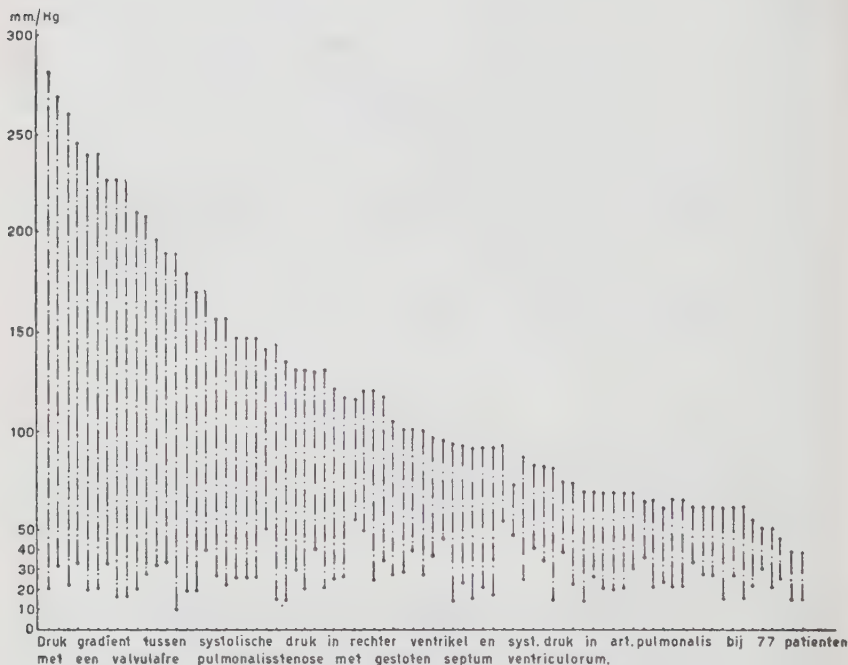
A. *Hartcatheterisatie.*

Hoewel het fysisch, electrocardiografisch en röntgenologisch onderzoek met een grote mate van waarschijnlijkheid de diagnose pulmonalisstenose doet stellen, is het noodzakelijk hartcatheterisatie bij de patiënten te verrichten teneinde een inzicht te krijgen in de ernst der stenose, de aard der stenose en het al of niet aanwezig zijn van intracardiale shunt(s).

Om de *ernst* der stenose vast te stellen is het noodzakelijk te beschikken over de in rechter ventrikel en arteria pulmonalis heersende druk. Uit de gevonden waarden is dan de drukgradient te berekenen, dit wil zeggen het verschil in druk tussen rechter ventrikel en arteria pulmonalis. Van pulmonalisstenose werd in mijn patiënten-materiaal gesproken, indien er bij hartcatheterisatie een systolische drukgradient van meer dan 20 mm Hg werd gevonden. Bij alle patiënten kon de druk in de rechter kamer geregistreerd worden, bij twee patiënten met een rechter ventrikel druk van 155 en 160 mm Hg bleek het onmogelijk

de arteria pulmonalis te bereiken, terwijl dit bij vier patiënten met een systolische druk in de rechter ventrikel van meer dan 175 mm Hg het geval was.

De gevonden drukgradienten zijn grafisch voorgesteld in figuur 6. Indien de arteria pulmonalis niet gesondeerd kon worden, werd aangenomen, dat de systolische druk in de longslagader 20 mm Hg bedroeg.



Figuur 6.

Worden de criteria van ABRAHAMS en WOOD (1951) voor een indeling in lichte (30—50 mm Hg), matige (51—100 mm Hg) en ernstige (125—175 mm Hg) stenoses gebruikt op grond van de systolische druk in de rechter ventrikel, dan blijkt in de groep der ernstige stenoses de gradient te wisselen tussen 90 mm Hg en 250 mm Hg, in de groep der matige tussen 25 mm Hg en 80 mm Hg, en in de groep der lichte tussen 20 mm Hg en 30 mm Hg.

Hoe ernstig de stenose ook is, steeds zorgt de rechter ventrikel ervoor in de arteria pulmonalis een druk te handhaven boven 10 mm Hg, een druk, die nodig is om de linker boezem te vullen.

Door het bepalen van de gradient tussen de systolische druk in de rechter ventrikel en de systolische, eventueel gemiddelde druk in de arteria pulmonalis, is het mogelijk een indruk te verkrijgen over de ernst van de stenose. Daar bij geen van de patiënten de "cardiac output" werd bepaald, kon het oppervlak van de pulmonaalklep, zoals aangegeven door GORLIN en GORLIN (1951) niet berekend worden.

Voor het bepalen van de operatieve techniek, die gebruikt moet worden, indien een patiënt met een pulmonalisstenose voor operatie in aanmerking komt, is het noodzakelijk de aard van de stenose te kennen. Er zijn twee vormen van stenose. In de eerste plaats de *valvulaire*, deze is het gevolg van het samengegroeid zijn van een gedeelte van de semilunair kleppen onderling; een min of meer kleine opening, centraal of excentrisch gelegen, blijft over. Ook kan tot deze groep gerekend worden een vernauwing van het ostium pulmonale zelf. In de tweede plaats de stenose onder het ostium pulmonale: *infundibulaire* stenose. Er kan een combinatie van valvulaire en infundibulaire stenose bestaan.

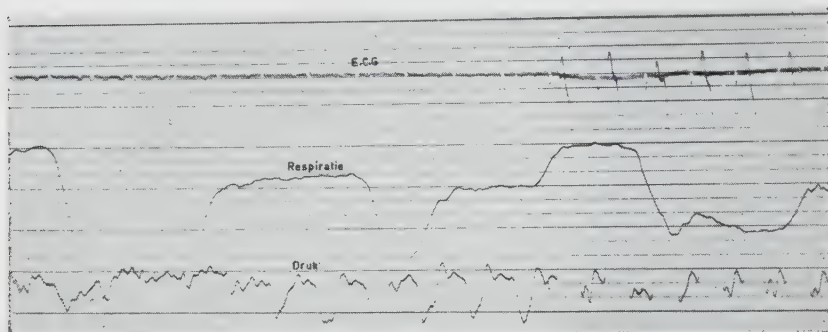
De infundibulaire stenose kan zich uitstrekken over enige afstand, zodat een min of meer nauw kanaal ontstaat. Ook is het mogelijk, dat de vernauwing van het infundibulum slechts over een zeer kleine afstand bestaat: *annulaire stenose* (VAN BUCHEM, 1955). Door zeer langzaam terugtrekken van de hartcatheter uit de arteria pulmonalis naar de rechter ventrikel, en tijdens deze manoeuvre voortdurend druk en electrocardiogram te registreren, is het in de meeste gevallen mogelijk de aard van de stenose vast te stellen.

Bij de *valvulaire* stenose ziet men een uit twee gedeelten bestaande terugtrekcurve: het arteria pulmonalisgedeelte met lage systolische en diastolische druk en het rechter ventrikelgedeelte met hoge systolische druk en vaak ontbrekende diastolische druk. Beide delen van de curve zijn door een scherpe overgang, in één hartcyclus, van elkaar gescheiden. Vaak zijn in het electrocardiogram tijdens het passeren van de stenose extrasystolen waar te nemen. Bij zeven en zestig van de zeven en zeventig patiënten uit de serie werd dit type curve gezien. Bij zes patiënten uit de serie was het niet mogelijk de arteria pulmonalis te sonderen. Mede op grond van de fysische en röntgenologische bevindingen werd bij hen de diagnose valvulaire stenose gesteld. Bij vier van hen bleek bij operatie inderdaad een valvulaire stenose te bestaan, één kwam ter sectie, waar de diagnose bevestigd werd en één werd nog niet geopereerd.

Bij twee patiënten uit de reeks van zeven en zestig werden typische

VENTURI curves gezien (afb. 7): vlak achter de stenotische klep ontstaat tijdens de systole een negatieve druk. Dit phenomeen zou ontstaan door de zuigwerking van het bloed langs de catheter tijdens de kamersystole, wanneer het bloed met grote kracht door de nauwe opening wordt geperst.

De bevinding van SOBIN en medewerkers (1954), dat bij alle patiënten met een zuivere valvulaire pulmonalisstenose dit type curve gevonden wordt, kon niet bevestigd worden.



Afbeelding 7.

Bij de infundibulaire pulmonalisstenose zien we een uit drie gedeelten bestaande curve: het arteria pulmonalisgedeelte, de infundibulum curve en het rechter ventrikelgedeelte. Bij de overgang van arteria pulmonalis naar infundibulum daalt de diastolische druk tot 0, de systolische blijft bij normale pulmonaalklep op hetzelfde niveau, bij het verlaten van het infundibulum stijgt de systolische druk: de rechter ventrikel is bereikt.

Dit type curve werd bij vier patiënten uit de serie waargenomen. Het bestaan van een infundibulaire stenose en een gesloten septum ventriculorum is vrij zeldzaam. Een vrijwel gelijke frequentie van infundibulaire stenose in de gehele groep van pulmonalisstenose komt in het materiaal van ABRAHAMS en WOOD (1951) voor (acht van hun een en zeventig patiënten). Ook DOW en medewerkers (1950) vermelden het voorkomen van een infundibulaire stenose zonder ventrikelseptumdefect.

Een van de vier patiënten met infundibulaire stenose uit mijn serie werd geopereerd: infundibulum resectie volgens BROCK.

Bij de annulaire infundibulaire pulmonalisstenose kan men eenzelfde type terugtrekcurve aantreffen als bij de valvulaire stenose: scherpe overgang van systolische druk in arteria pulmonalis naar systolische druk in de rechter ventrikel (VAN DER SLIKKE, 1956).

Ook de lange „kanaal”stenose kan een afwijkende terugtrekcurve geven. Bij de twee laatste vormen van infundibulaire pulmonalisstenose kan de röntgenologie een bijdrage leveren tot de diagnostiek. Bij de infundibulaire pulmonalisstenose ontbreekt meestal de dilatatie van de arteria pulmonalis, terwijl ook bij hartcatheterisatie vaak bemerkt wordt, dat de hartcatheter op een lager niveau dan normaal het geval is, vanuit de rechter ventrikel de arteria pulmonalis bereikt.

EMSLIE-SMITH en medewerkers (1956) hebben onlangs gewezen op het belang van het tezamen opnemen van een drukcurve en een intracardiaal electrocardiogram. Nauwkeurige differentiatie tussen valvulaire en infundibulaire stenose zou met deze methode mogelijk zijn op grond van het verschillend aspect der QRS-complexen in de arteria pulmonalis ten opzichte van infundibulum en rechter ventrikel. Mij ontbreekt nog de nodige ervaring om een oordeel over het nut van deze methode te kunnen uitspreken. Mogelijk is het intracardiale electrocardiogram een aanwinst voor de diagnostiek, daar het soms uitermate moeilijk is te differentiëren tussen de aanwezigheid van een valvulaire of een infundibulaire stenose.

Het belang van het onderscheiden tussen valvulaire en infundibulaire stenose is duidelijk. Bij de valvulaire stenose dient chirurgische therapie te bestaan uit valvotomie, bij de infundibulaire stenose uit resectie van het infundibulum.

Ook de atriumcurve is van belang. Bij de ernstige vormen van pulmonalisstenose vertoont de veneuze curve van het rechter atrium vaak een hoge a-top en een lage v-top. In het electrocardiogram gaat dit dikwijls gepaard met de aanwezigheid van een “P-pulmonale”.

De “giant a waves” worden behalve bij pulmonalisstenose ook bij ernstige pulmonale hypertensie en tricuspidalisstenose gezien (ABRAHAMSON en WOOD, 1951). SHEPHARD (1955) vond bij tien patiënten met een lang bestaande ernstige vorm van pulmonalisstenose S golven in de atriumcurven. Op grond van vergelijking met curves van het syndroom van Ebstein meent hij, dat bij deze patiënten tevens een tricuspidalis insufficiëntie is opgetreden.

Hoge a-toppen in de boezemcurve werden in mijn materiaal enkele keren bij de ernstige vormen van pulmonalisstenose waargenomen.

Het al of niet aanwezig zijn van een intracardiaal gelegen *shunt* komt men op het spoor door de bepaling van de zuurstofsaturatie van de, tijdens de hartcatheterisatie op verschillende plaatsen afgenomen bloedmonsters.

In het onderhavige patiëntenmateriaal werden niet opgenomen alle gevallen van pulmonalisstenose, die een links-rechts shunt ter hoogte van de boezem vertoonden. Als grenswaarde voor het al of niet bestaan van een links-rechts shunt werd een verschil tussen rechter atrium-zuurstofsaturatie en gemiddelde verzadiging in de beide venae cavae genomen van minstens 2 vol%, zoals door BOESEN et al. (1956) is vermeld.

Bij tien patiënten werd een arteriële zuurstofverzadiging variërend van 81—90% gevonden, wijzend op een rechts-links shunt. Bij zes van deze patiënten gelukte het ook de linker boezem en soms de linker ventrikel via het linker atrium te bereiken. De zuurstofverzadigingswaarden van de daar afgenomen bloedmonsters stemden nauwkeurig overeen met de arteriële waarden. Op grond hiervan werd geconcludeerd tot het bestaan van een rechts-links shunt tussen de atria bij deze patiënten. Alle behoorden tot de groep der ernstige stenoses. Ook SILVERMAN en medewerkers (1956) vonden een dergelijke rechts-links shunt, uitsluitend bij patiënten met een systolische druk in de rechter ventrikel boven 150 mm Hg. Bij drie van de vier patiënten, bij wie het niet mogelijk was de linker hartshelft te bereiken, was de systolische druk in de rechter ventrikel hoger dan in de arteria femoralis en dus zeker hoger dan in de linker ventrikel (blz. 27), zodat kan worden aangenomen, dat het ventrikelseptum gesloten was en de shunt van rechts naar links plaats vond via het boezemseptum. Bij de vierde patiënt leverde de selectieve kleurstofinjectiemethode de differentiatie tussen rechts-links shunt via ventrikelseptum of boezemseptum, ten gunste van de laatste.

Samenvattend bleek bij zes en dertig patiënten een ernstige, bij zes en dertig een matige en bij vijf een lichte pulmonalisstenose te bestaan.

Wat de aard van de stenose betreft, bleken drie en zeventig patiënten een valvulaire pulmonalisstenose te hebben en vier een infundibulaire. Bij tien patiënten bestond een rechts-links shunt via foramen ovale of boezemseptumdefect. Alle behoorden tot de groep der ernstige pulmonalisstenose. Het arterioveneuze zuurstofverschil week bij vrijwel alle patiënten niet af van het normale. Ook was vroeger reeds gebleken, dat de zuurstofopname bij deze patiënten niet verschilde van die bij

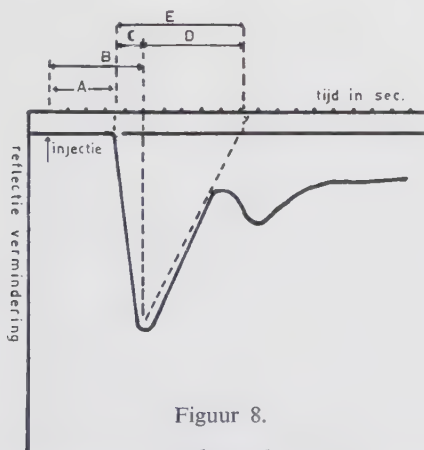
normale kinderen. Slechts één patiënt met een zeer ernstige pulmonalisstenose had een groot arterioveneus zuurstofverval. Hij vertoonde een duidelijke perifere cyanose (zie hoofdstuk 1, blz. 10).

B. *Selectieve kleurstofinjectie in de bloedbaan.*

1. *Circulatietijd en vorm der curve.*

Bij vrijwel alle patiënten werd methyleenblauw op verschillende plaatsen in de circulatie gebracht. In de eerste plaats werd getracht op deze wijze een betrouwbaar hulpmiddel te verkrijgen voor differentieële diagnostiek, in de tweede plaats kon op deze wijze bij de patiënten een nauwkeurige meting van de circulatietijd worden verricht. Deze wijze van circulatietijdbepaling heeft vooral in de kindergeneeskunde grote betekenis, daar men bij kinderen niet kan rekenen op actieve medewerking, een noodzaak voor vele andere methodes ter bepaling van de circulatietijd, als injectie van decholine, saccharine, magnesiumsulfaat e.a. Door het gebruik van methyleenblauw bij mijn categorie patiënten was het niet mogelijk het hartminuutvolume te berekenen, wegens het snelle verdwijnen van deze kleurstof uit de circulatie.

In de circulatiecurve onderscheiden we (figuur 8) in navolging van BEEKHUIS (1954), naar wiens proefschrift voor een uitgebreidere bespreking verwezen mag worden:



A. Kortste circulatietijd. B. Frequentste circulatietijd. C. "Build-up time". D. "Disappearance-time". E. Passagetijd van de circulatie.

1. De kortste circulatietijd: de tijd, welke verloopt tussen het moment van injectie en het moment waarop de eerste kleurstofdeeltjes op de plaats van registratie arriveren.
2. De frequentste circulatietijd: de tijd, welke verloopt tussen het moment van injectie en het moment waarop de maximale kleurstofconcentratie op de waarnemingsplaats bestaat.
3. De passagetijd: de tijd, welke de totale hoeveelheid kleurstof nodig heeft om de aortaklep te passeren.

en volgens SWAN (1953):

4. De "build-up time": het verschil in tijd tussen frequentste en kortste circulatietijd.
5. De "disappearance-time": tijd aangevende de snelheid, waarmee de curve naar de basislijn daalt.

Bij alle patiënten werd de kortste circulatietijd, de frequentste circulatietijd, de passagetijd volgens WOOD, de "build-up time" en de "disappearance-time" bepaald.

Bezien wij eerst uitsluitend de gegevens verkregen bij een en dertig patiënten, waar naast centrale insputing van kleurstof ook in de vena saphena magna werd geïnjecteerd. De gevonden tijden werden alle vergeleken met de door BEEKHUIS (1954) opgegeven normale waarden voor kinderen.

Bij mijn patiënten werden kortste circulatietijden gevonden variërend van 4.2 tot 9.3 seconde met een rekenkundig gemiddelde van 6.5 seconde (norm. 6 ± 2).

Er werd geen duidelijke verlenging van de kortste circulatietijd bij de patiënten gevonden. In de groep van een en dertig patiënten bevonden zich elf met een systolische druk in de rechter ventrikel boven 100 mm Hg, twintig met een druk lager dan 100 mm Hg. Bij de elf ernstige vormen van pulmonalisstenose werd een gemiddelde kortste circulatietijd gevonden van 6.3 seconde (variatiebreedte 4.2—8 seconde). Bij de twintig matige pulmonalisstenoses bedroeg de gemiddelde kortste circulatietijd 6.7 seconde (variatiebreedte 4.6—9.3 seconde). Ik meen dit verschil van 0.4 seconde tussen beide groepen niet als significant te moeten beschouwen.

De "build-up time" bedroeg bij de een en dertig patiënten gemiddeld 3.2 seconde (met een variatiebreedte van 2.1—4.6 seconde) (normaal 3.7 ± 1.5). Bij de ernstige vormen van stenose gemiddeld 3.3. seconde, bij de matige gemiddeld 3.1. seconde.

Voor de "disappearance-time" werd een gemiddelde gevonden van

6.1 seconde (variatie 2.9—11.7) tegen een normaal gemiddelde van 7.3 seconde (variatiebreedte 5—14 seconde).

Bij de ernstige vormen van pulmonalisstenose bedroeg de gemiddelde “disappearance-time” 6.5 seconde, bij de matige vormen gemiddeld 5.8 seconde.

Het lijkt dus, dat de “disappearance-time” bij patiënten met een pulmonalisstenose en gesloten septum ventriculorum op de kindereleeftijd korter is, dan bij normale kinderen. Er is echter een vrij grote spreiding, zodat ik dit verschil niet als significant durf aan te merken.

Een ander, duidelijk verschil met de curve van normale kinderen kwam tot uiting in de berekening van de gemiddelde passagetijd, deze bedroeg bij de patiënten gemiddeld 9.3 seconde (variatie 5.0—16.3) tegen 11 seconde (variatie 7—19) bij normale kinderen. Deze berekeningen gaven een objectieve steun aan het zo vaak constateren van een „scherpe” curve bij de pulmonalisstenose bij kinderen bij oppervlakkige beschouwing.

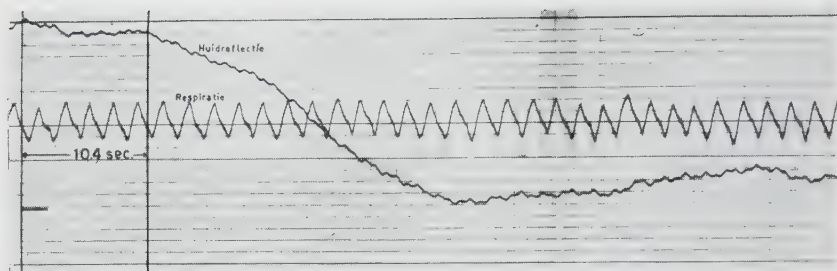
Hoe deze vorm van curve te verklaren? Bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum zonder insufficiëntie hebben twee factoren invloed op de vorm van de curve:

1. Het hartminuutvolume.
2. Het intrathoracaal bloedvolume.

Ad 1. Indien het hartminuutvolume toeneemt, wordt de circulatiecurve „steiler” tengevolge van het korter worden der “build-up time” en kortste circulatietijd, overeenkomstig de formule van STEWART:

$$F = \frac{i \times 60}{c \times t}$$
, waarin F het hartminuutvolume voorstelt, i de hoeveelheid kleurstof, c de gemiddelde concentratie van de kleurstof en t de gemiddelde circulatietijd.

Op grond van de bij mijn patiënten gevonden, vrijwel normale, waarde voor kortste circulatietijd en “build-up time” kan een toename van het hartminuutvolume wel uitgesloten worden als oorzaak voor het steiler verloop der curve bij pulmonalisstenose. Bij een gedecompenseerde patiënt met pulmonalisstenose en gesloten septum ventriculorum neemt de circulatiecurve een geheel andere vorm aan: de kortste circulatietijd wordt langer, evenals de “build-up” en “disappearance-time”, de gehele curve wordt vlakker. Dit is in overeenstemming met de formule van STEWART. Dit type curve werd eenmaal gezien bij een jongen van 9 jaar, die nog uitvoeriger zal worden beschreven (afb. 9).



Afbeelding 9.

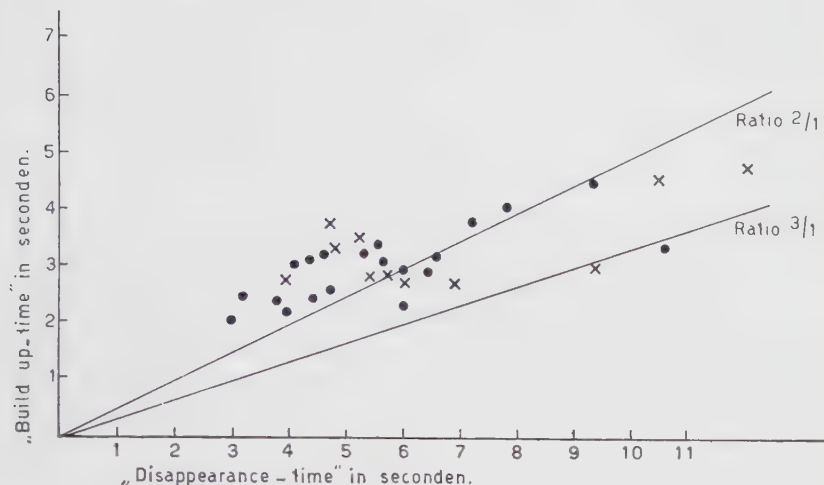
Ad. 2. Indien een toeneming van het hartminuutvolume niet aansprakelijk gesteld kan worden voor de vorm der curve, moet de oorzaak gezocht worden in het intrathoracaal bloedvolume.

Het lijkt niet onmogelijk, dat door het "jet" effect van de door de vernauwde pulmonaalklep spuitende bloedstraal en de daarmee gepaard gaande grotere snelheid van het bloed in de kleine circulatie, de long relatief bloed-,leeg" is, het intrathoracaal bloedvolume dus afgenomen. Het gevolg hiervan zal zijn, dat de "disappearance-time" korter wordt dan normaal, hetgeen bij mijn patiënten op een enkele uitzondering na, gebleken is.

Het steiler verloop van de circulatiecurve bij pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum, zonder links-rechts shunt kan dan ook verklaard worden door een verandering van het intrathoracaal bloedvolume aan te nemen in die zin, dat het waarschijnlijk verminderd is. Ook de röntgenologische longischaemie pleit voor deze veronderstelling. Bij de patiënten met een verminderd intrathoracaal bloedvolume kunnen we verwachten, dat de verhouding "disappearance-time" : "build-up time" kleiner zal worden dan 2, als gevolg van het vrijwel gelijk blijven der "build-up time" en het afnemen der "disappearance-time". In figuur 10 werden van een en dertig patiënten de "disappearance-time" en de "build-up" time tegen elkaar uitgezet. Het blijkt, dat bij een en twintig patiënten de waarden boven of op de verhoudingslijn 2 : 1 liggen, bij acht tussen de verhoudingslijn 2 : 1 en 3 : 1 en bij twee onder de 3 : 1 verhoudingslijn. Het is opmerkelijk, dat bij één van deze twee laatste patiënten een vrij lange infundibulaire stenose bleek te bestaan en bij de andere een compleet rechter bundeltak-bloc. Er blijkt geen verschil te bestaan in curve-vorm tussen de ernstige

en matige stenoses. Beide graden van stenose komen in ongeveer gelijke aantallen, zowel boven de 2 : 1 verhoudingslijn als onder deze lijn voor.

„Scatter“-diagram van „Build up-time“: „disappearance time“ vena cava inferior circulatiecures 31 patienten



Figuur 10.

x = ernstige stenose.

• = matige stenose.

In tegenstelling tot de pulmonalisstenose is bij de aangeboren hart-gebreken gepaard gaande met een links-rechts shunt, het intrathoracaal bloedvolume toegenomen. Dit vindt in de circulatiecure zijn weerslag in een toeneming van de "disappearance-time" en de gemiddelde circulatietijd. De verhouding "disappearance"-time : "build-up time", die normaal bij kinderen en volwassenen ongeveer 2 bedraagt, is verbroken en neemt al naar de grootte van de shunt meer of minder sterk toe.

Bij kinderen met een pulmonalisstenose en gesloten septum ventriculorum schijnen de verhoudingen in de circulatiecure anders te liggen dan bij volwassenen. VAN DER SLIKKE (1956) vond over het algemeen een iets langere "build-up time", "disappearance-time" en passagetijd. Bij mijn patiëntenserie werd een iets kortere "build-up-" en "disappearance-time" en een duidelijk kortere passagetijd gevonden. De oorzaak van dit verschil laat zich niet verklaren.

Bij tien patiënten kon een nauwkeurige berekening van de long-circulatietijd worden verricht, daar bij hen de linker boezem met de catheter bereikt werd. De gemiddelde linker boezem-voorhoofd tijd,

die bij hen geconstateerd kon worden, bedroeg: 3 ± 1 seconde, de gemiddelde rechter ventrikel-voorhoofd tijd bedroeg 6 ± 2.4 seconde. De gemiddelde gecalculeerde longcirculatietijd bedroeg 3.1 seconde ± 1.1 .

Hiervan zijn geen getallen bekend bij normale kinderen. Uit de getallen in BEEKHUIS'-proefschrift vermeld voor de tetralogie van FALLOT kon worden berekend, dat de longcirculatietijden bij dit congenitale hartgebrek beduidend langer waren: 4 seconde ± 1.5 . Het is mogelijk, dat de zich ontwikkelende catheterisatie van het linker hart ons in de toekomst kan informeren over de longcirculatietijd.

2. Circulatiecurves bij rechts-links shunt.

Vooraf bij de pulmonalisstenose is het belang van de methode der selectieve kleurstofinjectie groot. Bestaat er een pulmonalisstenose met intact ventrikelseptum dan kan uitsluitend een rechts-links shunt optreden via het boezemseptum. Zoals reeds bij de hartcatheterisatie werd besproken, was dit het geval bij tien patiënten uit de groep der ernstige stenoses.

In de perifere circulatiecurve kan deze rechts-links shunt tot uiting komen in een „twee-toppige” curve. De eerste top ontstaat door de kleurstofdeeltjes die de weg rechter boezem, linker boezem, linker ventrikel, aorta gevolgd hebben; de tweede top door die deeltjes, die de normale weg via rechter boezem, rechter ventrikel, arteria pulmonalis, longcapillairen, vena pulmonalis, linker boezem, linker ventrikel, aorta hebben gevolgd. De eerste top in de curve zal ontstaan na een kortere circulatietijd dan normaal, daar de kleurstofdeeltjes de longcirculatie niet passeren. De tweede top zal na een normale kortste circulatietijd optreden.

Een dergelijke perifere curve bestaande uit een vóórtop en een normale top kunnen wij echter ook verwachten bij de tetralogie van FALLOT. De vóórtop bij dit vitium ontstaat door kleurstofdeeltjes, die direkt vanuit de rechter ventrikel in de overrijdende aorta terechtkomen, de tweede top door kleurstofdeeltjes, die de normale weg via de longcirculatie gevolgd hebben. De perifere „kleurstof-curve” kan de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum en rechts-links shunt via het boezemseptum niet scheiden van de tetralogie van FALLOT. Het is wel mogelijk deze scheiding tot stand te brengen door het selectief inspuiten van kleurstof.

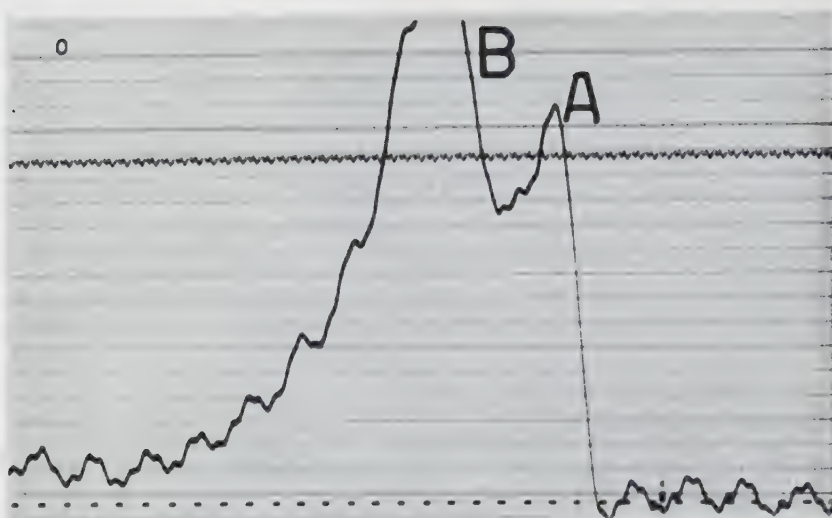
Wordt bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum kleurstof ingespoten in de rechter boezem, dan zal bij het bestaan van een rechts-links shunt een twee-toppige curve ontstaan (figuur 11°). Ook bij de tetralogie van FALLOT is dit het geval. Spuit men evenwel kleurstof in de rechter ventrikel dan zal bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum een normale curve ontstaan, daar hier „achter de shunt” kleurstof wordt ingebracht (figuur 11*), bij de tetralogie zal wederom een twee-toppige curve ontstaan (figuur 12°). Bij de tetralogie kunnen wij pas een normale curve verwachten bij kleurstofinjectie in de arteria pulmonalis (figuur 12*).

Deze wijze van kleurstofinjectie is ons van dienst geweest bij zeven van de tien patiënten met een ernstige pulmonalisstenose en rechts-links shunt. Bij alle patiënten bereikte de eerste top een relatief geringe hoogte, in tegenstelling tot de vaak hoge eerste top bij de patiënten met een tetralogie van FALLOT.

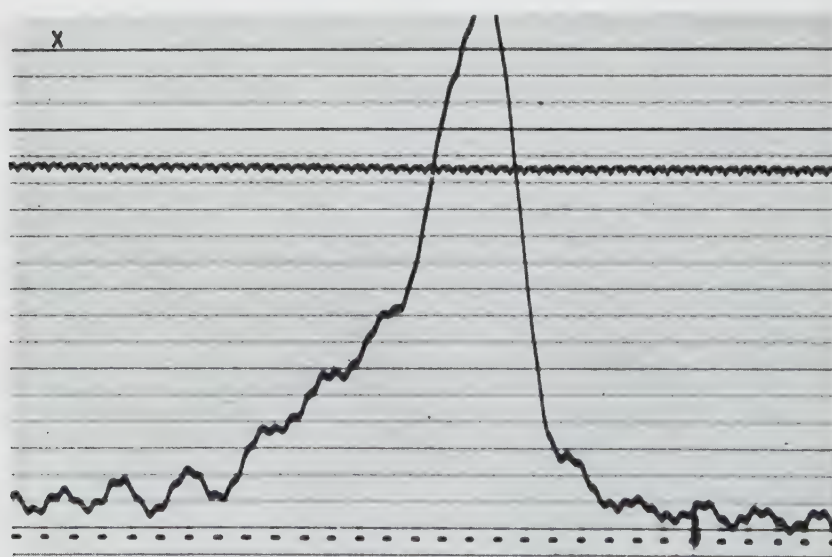
De rechts-links shunt was, gezien de arteriële zuurstofverzadigingspercentages bij al deze patiënten in vergelijking tot die met een tetralogie, gering. Het lijkt aannemelijk, dat de hoogte van de eerste top in verhouding tot de tweede evenredig zal zijn aan de grootte van de shunt.

Samenvattend werd bij de groep patiënten gevonden, dat:

1. De kortste circulatietijd bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum geen verschil vertoont met die, welke bij normale kinderen wordt gevonden.
2. De passagetijd duidelijk korter is dan bij normale kinderen.
3. De verhouding “disappearance” : “build-up time” vaak kleiner is dan de normale verhouding 2 : 1 en vrijwel nooit groter dan de verhouding 3 : 1.
4. De vorm der curve bepaald wordt door een afname van het intrathoracaal bloedvolume door het “jet” effect van de door het vernauwde ostium spuitende bloedkolom.
5. De curve bij zowel patiënten met een ernstige stenose, als patiënten met een matige pulmonalisstenose dezelfde vorm vertoont.
6. De injectie van kleurstof in respectievelijk rechter atrium en rechter ventrikel een betrouwbaar hulpmiddel is voor differentiaal diagnose ten opzichte van de tetralogie van FALLOT.

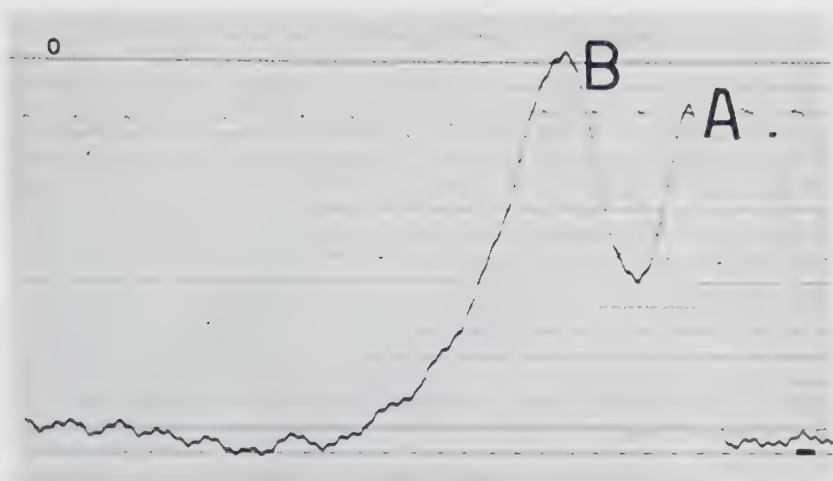


11°. Kleurstof ingespoten in rechter boezem bij pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum.

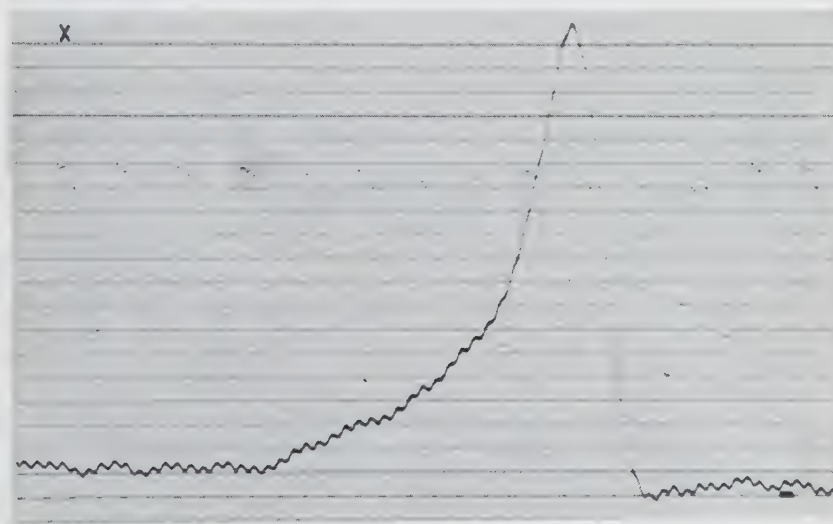


11*. Kleurstof ingespoten in rechter ventrikel bij pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum.

Plaat 2.



12°. Kleurstof ingespoten in rechter ventrikel bij tetralogie van FALLOT.



12*. Kleurstof ingespoten in arteria pulmonalis bij tetralogie van FALLOT.

C. *Angiocardiografie.*

Bij twee patiënten werd angiocardiografie verricht. Mijn ervaring in het angiocardiografisch beeld bij de pulmonalisstenose met gesloten ventrikelseptum is dan ook gering.

Over het algemeen past men deze methode bij het ziektebeeld van de pulmonalisstenose toe om een indruk te krijgen over de mate van hypertrophie der rechter kamer, verder om de ontleding van de rechter kamer en longvaten te beoordelen en ter bepaling van de graad van verwijding der arteria pulmonalis. Ook is het een methode ter differentiëring tussen tetralogie van FALLOT en pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum. Bij de tetralogie ontstaat een vroege vulling van de aorta en, in tegenstelling tot de pulmonalisstenose met intact ventrikelseptum, geen vroege vulling van het linker atrium.

De enige inlichting, die verwacht mocht worden van het angiogram in mijn patiëntenreeks was de snelheid van ontleding der rechter kamer en longvaten, daar voor de beoordeling van de mate van hypertrophie het electrocardiogram goede diensten bewees, voor het bepalen van de wijde der longslagader het normale röntgenogram en vooral de doorlichting van de thorax, terwijl verder voor differentieel-diagnostische doeleinden de selectieve kleurstofinjectie voldoende inlichtingen verschafte.

Ik meen, dat het voordeel van deze ene informatie niet voldoende tegen de risico's van de angiocardiografie en de, ongetwijfeld voor het groeiende organisme schadelijke, hoeveelheid extra röntgenstralen opweegt om gebruik van deze onderzoekmethode bij kinderen met pulmonalisstenose en gesloten ventrikelseptum te wettigen.

HOOFDSTUK 3.

INDICATIES VOOR OPERATIE.

Er bestaat in de literatuur geen communis opinio omtrent het tijdstip, waarop de chirurg moet ingrijpen bij de pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum.

Naast voorstanders van het stellen van de indicatie tot operatie uitsluitend op gegevens verkregen bij de hartcatheterisatie (BLOUNT 1953, GROSS 1953, ENGELHARDT 1955, VAN DER SLIKKE 1956) staan auteurs, die meer factoren in aanmerking wensen te nemen (THERKELSEN 1953, DUBOST, DURAND, METIANU 1954, CAMPBELL, BROCK 1955, HOUBEN 1955, SILVERMAN 1956). De factoren, die door hen mede in de discussie worden betrokken zijn: ernst der klachten, afwijkingen op het electrocardiogram en de aard van het röntgenbeeld.

Ook de *prognose* zonder operatie speelt uiteraard een rol. In de oudste literatuur komen veelal ernstige vormen van stenose voor, waardoor het bepalen van de prognose voor de gehele groep ongunstig beïnvloed wordt. GREENE (1949) vond als gemiddelde levensduur zonder operatie zes en twintig jaar. In zijn pathologisch-anatomische serie komen echter ook zeven patiënten voor ouder dan vijftig jaar. DURAND en METIANU (1954) vonden bij hun patiënten met een zogenaamde „trilogie van FALLOT” een levensduur van twintig tot één en twintig jaar. Ook ROSSI (1954) geeft voor trilogie een gemiddelde levensduur van twintig jaar op. Dit zijn alle gemiddelde levensverwachtingen bij patiënten met een ernstige pulmonalisstenose. Zeer weinig is evenwel bekend over de prognose van de matige en lichte vormen van pulmonalisstenose, gevallen, die pas ontdekt werden toen de hartcatheterisatie zijn intrede in de kliniek maakte. Een langdurige follow-up van deze patiënten is noodzakelijk.

Naast de prognose moet ook de mortaliteit van de operatiemethode, het *risico*, in de overweging betrokken worden. Voor de transventriculaire methode volgens BROCK ligt het overlijdenspercentage tussen 2% (POTTS 1954) en 16% (KIRKLIN et al. 1953). DUBOST (1955) geeft voor zijn retrograde valvotomie een sterftecijfer van 10%. SØNDERGAARD (1955) met zijn speciale methode van transarteriële valvotomie, verloor van twaalf patiënten geen enkele.

Bij de valvoplastiek volgens SWAN kwam bij vijf en twintig operatiepatiënten geen sterfgeval voor, althans in de handen van SWAN.

Op het ogenblik zijn de cijfers voor mortaliteit met de verschillende methoden in de handen van ervaren operateurs zo laag, dat het risico van de operatie niet al te zwaar meer weegt bij de indicatiestelling. Wat van belang is voor de indicatiestelling is, dat vooral bij de ernstige vormen van pulmonalisstenose de levensduur zonder operatie aanzienlijk verkort is.

Alleen de prognose beschouwend, moet de conclusie worden getrokken, dat de ernstige vormen van pulmonalisstenose in ieder geval voor operatie in aanmerking komen.

Naast de prognose quoad vitam dient ook de prognose quoad valetudinem: in hoeverre wordt het kind door zijn ziekte gehinderd, in de indicatiestelling betrokken te worden.

Een vraag die dan rijst, is het tijdstip waarop operatie dient te geschieden. Ik kan mij in dezen geheel verenigen met de door SILVERMAN, NADAS, WITTENBORG, GOODALE en GROSS (1956) opgestelde "Therapeutische classificatie" in drie groepen.

De *eerste* groep wordt gevormd door de zuigelingen, die de ernstigste vorm van pulmonalisstenose manifesteren. Zij vertonen, behalve de bekende fysische bevindingen, tekenen van een rechts decompensatie: groot hart, gestuwde halsvenen, hepatomegalie en soms perifeer oedeem. Bij deze groep dient operatie, na een zorgvuldige medicamenteuze voorbereiding, ten spoedigste plaats te vinden.

De *tweede* groep wordt gevormd door patiënten met klassieke fysische bevindingen van pulmonalisstenose en een systolische rechter ventrikel druk boven 100 mm Hg. Al deze gevallen zijn kenbaar aan de duidelijke electrocardiografische veranderingen. Vaak vindt men tevens op het röntgenogram tekenen van een ischaemie der longvaten. Deze groep zal verbeteren na een valvotomie en waarschijnlijk zullen alle patiënten uit deze groep te zijner tijd geopereerd worden.

Het bepalen van het ogenblik van operatie is afhankelijk van de ernst der stenose en de progressie der verschijnselen, voornamelijk van symptomatologie, electrocardiogram en röntgenogram. Patiënten met een systolische druk in de rechter ventrikel boven 100 mm Hg en duidelijke symptomen dienen spoedig geopereerd te worden.

Indien de druk in de rechter ventrikel hoger is dan 100 mm Hg en de patiënt geen symptomen vertoont, is het aanwezig zijn van een duidelijke hartvergroting en/of een progressief hoger worden van de R-top in de V1 en V2 en eventueel ST-T-top veranderingen in het electrocardiogram een indicatie voor operatie. Indien niet direct tot operatie

besloten wordt, is een zorgvuldige half-jaarlijkse follow-up noodzakelijk.

De *derde* groep wordt gevormd door patiënten, bij wie het electrocardiogram en de röntgenologische verschijnselen een systolische druk in de rechter ventrikel doen vermoeden onder 100 mm Hg. Lichte symptomen kunnen bij deze groep aanwezig zijn of ontbreken. In het electrocardiogram is de R-top in de rechtszijdige praecordiale afleidingen lager dan 20 mm en er zijn geen ST- of T-top veranderingen, een P-pulmonale ontbreekt. Op de röntgenfoto's kan de longvaattekening normaal, of in lichte mate verminderd zijn. Een indicatie voor operatie is hier niet aanwezig, het valt zelfs te overwegen of hartcatheterisatie bij deze patiënten noodzakelijk is.

SOULIÉ (1953) heeft erop gewezen, dat men met operatie bij deze matige vormen van pulmonalisstenose de functie van de vernauwde klep meer schade kan berokkenen, dan dit met het laten bestaan van de stenose voor de rechter ventrikel het geval is. Ook bij deze groep patiënten is een regelmatige follow-up noodzakelijk.

Als contraindicatie voor valvotomie wordt door RUDOLPH, NADAS en GOODALE (1954) genoemd de pulmonalisstenose met intracardiale links-rechts shunt. Door het opheffen van de stenose vermindert de weerstand in de longcirculatie en zal de links-rechts shunt toenemen.

HOUBEN (1955) meent op grond van eigen ervaring, dat patiënten met een pulmonalisstenose en complicerende pulmonalisinsufficiëntie van operatie moeten worden uitgesloten.

Ook tijdens de acute phase van een bacteriële endocarditis is het niet gewenst de stenose operatief op te heffen. Deze complicatie is echter, vooral bij kinderen, uitermate zeldzaam.

De literatuur samenvattend kan geconcludeerd worden, dat:

1. De indicatie tot operatie bij pulmonalisstenose met gesloten septum ventriculorum niet door alle auteurs gelijk gesteld wordt.
2. Vele auteurs de neiging hebben naast de bij hartcatheterisatie gevonden hoogte van de systolische druk in de rechter ventrikel, symptomatologie, electrocardiogram en röntgenonderzoek bij de indicatiestelling te betrekken, terwijl anderen daarentegen uitsluitend afgaan op de mate van hypertensie in de rechter ventrikel.

Vooral in het begin werd in de Groninger Kinderkliniek in hoofdzaak op de in de rechter ventrikel heersende druk afgegaan. In latere jaren werd de indicatie voornamelijk gesteld op symptomatologie,

electrocardiogram, röntgenogram en drukgradient over de pulmonaal-klep. In de groep der matige stenoses werden slechts die patiënten geopereerd, die of duidelijke klachten of röntgenologisch een ischaemie van de longvaten bleken te vertonen. Bij al deze patiënten was de gradient hoger dan 50 mm Hg. Vijf van hen werden geopereerd volgens BROCK, drie volgens SWAN.

Van de acht en dertig patiënten met een ernstige stenose werden drie en dertig geopereerd (zes en twintig volgens BROCK, acht volgens SWAN, waaronder 1 heroperatie). Vijf patiënten zijn nog niet geopereerd. Eén heeft een sterk afwijkend electrocardiogram, waardoor wij hem destijds, toen de methode van SWAN nog niet werd gebruikt, niet voor operatie durfden voor te dragen. De overige vier zijn klachtenvrij, het electrocardiogram toont geen ST- of T-top veranderingen, de R-top in V1 en V2 wordt niet progressief hoger en röntgenologisch is het hart niet vergroot. Zij worden geregeld gecontroleerd.

In mijn materiaal komt één zuigeling voor, behorend tot de groep der ernstige pulmonalisstenose, deze werd geopereerd op de leeftijd van zeven weken. Zij vertoonde verschijnselen van decompensatie. Aan het begin van de operatie, voordat tot valvotomie kon worden overgegaan, overleed het kind.

Samenvattend kan geconcludeerd worden, dat:

1. Een kind met een ernstige pulmonalisstenose en gesloten septum ventriculorum en verschijnselen van rechtsdecompensatie zo spoedig mogelijk geopereerd dient te worden. Het risico is hier echter hoog.
2. Patiënten met een drukgradient boven 50 mm Hg in rust en duidelijke klachten, electrocardiografische of röntgenologische afwijkingen voorgedragen moeten worden voor operatie.
3. Patiënten met een drukgradient boven 50 mm Hg zonder klachten, zonder ST- of T-top veranderingen in het electrocardiogram en zonder röntgenologische vergroting van het hart te zijner tijd moeten worden geopereerd, afhankelijk van de progressie der verschijnselen.
4. Patiënten met een drukgradient lager dan 50 mm Hg met of zonder klachten, electrocardiografische of röntgenologische veranderingen niet geopereerd dienen te worden. Geregelde contrôle van deze patiënten is noodzakelijk.

VALVOTOMIE ALS CHIRURGISCHE BEHANDELINGSMETHODE.

Techniek.

Het verrichten van een operatie aan het hart of de grote vaten is heden ten dage een normaal onderdeel van het operatieprogramma in de grotere chirurgische klinieken in ons land. Het is nog geen eeuw geleden dat BILLROTH (1883) in heftige bewoordingen opponeerde tegen elke chirurgische ingreep aan het hart. Na de goede resultaten verkregen met het hechten van verwondingen van het hart omstreeks het jaar 1896, schreef SHERMAN in 1902: "The road to the hart is only two or three centimeters in a direct line, but it has taken surgery nearly 2400 years to travel it". Nog geen 50 jaar later verklaart BROCK de chirurgie voor nu en altijd tot een onderdeel van de cardiologie.

In hetzelfde jaar dat TUFFIER een ernstig vernauwde aortaklep bij een jonge man trachtte te verwijden, opereerde DOYEN (1913) een 25-jarige vrouw met een pulmonalisstenose. Hij had het ongeluk, dat bij deze patiënte een infundibulaire stenose bestond. Met een tenotoom trachtte hij valvotomie te verrichten. Na deze eerste pogingen om klepafwijkingen chirurgisch te behandelen, duurt het geruime tijd voordat opnieuw getracht wordt een stenotische semilunair klep te splijten.

SELLORS verricht op 4 december 1947 de eerste met succes bekroonde valvotomie bij een jongeman lijdende aan een tetralogie van FALLOT. Hij gebruikte, evenals DOYEN in 1913, een lang tenotoom. Inmiddels ontwerpt BROCK, onafhankelijk van SELLORS, het naar hem genoemde valvulotoom. Twee weken voor SELLORS publiceert hij de resultaten van de drie eerste valvotomieën bij patiënten met een tetralogie van FALLOT. De resultaten van de ingreep waren vrij goed, alhoewel bij twee patiënten arteriele thrombi optraden. Spoedig verschijnen meer publicaties over de transventriculair uitgevoerde valvotomie. BLALOCK (1950), die in 1945 tezamen met TAUSSIG de anastomose-operatie voor patiënten met een tetralogie van FALLOT ontwierp en met succes uitvoerde, meldt het verrichten van valvotomie volgens BROCK bij negentien patiënten. In hetzelfde jaar doen POTTS en medewerkers (1950) mededeling over het verrichten van valvotomie bij vier patiënten, waaronder drie jonge zuigelingen. POTTS gebruikte hierbij een op een gebogen steel gemonteerd cataractmesje.

Nadien volgen vele publicaties over de chirurgische behandeling van pulmonalisstenose. Hieruit blijkt, dat men over het algemeen de door BROCK aangegeven richtlijnen voor de transventriculaire valvotomie volgt.

Als toegangsweg wordt meestal gekozen een anterolaterale incisie in de linker thoraxhelft met opening van de pleuraholte in de derde of vierde intercostaal ruimte. SHUMACKER en LURIE (1953) bepleiten opening van het mediastinum anterius door een overlangse splijting van het sternum. Men zou op deze wijze een beter overzicht verkrijgen van rechter ventrikel en arteria pulmonalis. Deze wijze van incisie heeft het voordeel, in tegenstelling tot de anterolaterale, dat het niet noodzakelijk is het hart in de operatieopening te „luxeren” met de eraan verbonden gevaren van arhythmie. THERKELSEN (1953) gebruikt evenals SØNDERGAARD (1953) de „standaard”-thoracotomie: posterolaterale incisie met verwijdering van de vijfde rib. Vooral bij operatie van een patiënt met tetralogie van FALLOT heeft deze toegangsweg voordelen. Men kan dan durante operatione de beslissing nemen of valvotomie uit te voeren, of over te gaan tot het aanleggen van een shunt tussen grote en kleine circulatie. Om de prikkelbaarheid van het hart tijdens de ingreep te verminderen wordt over het algemeen instillatie van procaine in het pericard toegepast.

BLALOCK en KIEFFER (1950) dienen tevens intraveneus een 1 % procaine oplossing in een dosering van 2 mgr/kg aan hun patiënten toe.

De transventriculaire valvotomie wordt uitgevoerd na openen van het pericard via een deurvleugelsnede en injectie van procaine in de rechter ventrikelwand op de plaats waar de incisie van de hartspier gemaakt zal worden. BROCK gebruikt na incisie van de ventrikelwand eerst een sonde om de weg naar de klep te verkennen en brengt vervolgens valvulotomen in verschillende grootte in. Na de splijting van de klep wordt krachtig gedilateerd. Voor het inbrengen van het valvulotoom van BROCK is een vrij grote incisie in de ventrikelwand nodig, waardoor de kans op bloedverlies tijdens de ingreep groot is. POTTS (1951) die dit als een bezwaar voelde, ontwierp een valvulotoom, dat gesloten wordt ingebracht. In de rechter ventrikel kan het instrument ontplooid worden en op de gewenste breedte worden ingesteld. Ook MULLER en LONGMIRE (1951) ontwierpen om dezelfde reden een valvulotoom, dat slechts een kleine opening in de ventrikelwand nodig heeft, om ingebracht te kunnen worden.

BAILEY (1955) vindt, dat het nadeel van het valvulotoom van BROCK,

POTTS en de door hemzelf ontworpen universele valvulotomen gelegen is in het feit, dat de stenotische klep vaak slechts naar één zijde wordt ingesneden. De laatste tijd gebruikt hij het door NICHOLS ontworpen valvulotoom, dat naar twee zijden knipt.

Al deze instrumenten worden via de rechter ventrikel ingebracht. Veelvuldig treden bij op deze wijze uitgevoerde valvotomieën ernstige arhythmieën, tachycardieën en geleidingsstoornissen op. Bovendien kunnen bij de aanwezigheid van een sterk gedilateerde en vaak gedegene-reerde hartspier, ernstige bloedingen optreden bij het sluiten van de incisie in de ventrikelwand (LAM, 1955).

Spoedig wordt dan ook benadering van de stenotische klep langs retrograde weg, via de arteria pulmonalis, voorgesteld.

Eigenlijk was BROCK (1948) de eerste, die de transarteriele weg gebruikte. Hij trachtte met een in de arteria pulmonalis gebrachte cardioscoop de vernauwde klep "à vue" te brengen en vervolgens te klieven. De drie patiënten, bij wie deze methode werd toegepast, overleden. Daarna ging BROCK op de transventriculaire valvotomie over. In 1950 beschrijft hij opnieuw de transarteriele techniek: in geselecteerde gevallen zou deze methode van waarde kunnen zijn.

Inmiddels heeft SØNDERGAARD (1949) een ringklem ontworpen, waarmee het mogelijk is de pulmonaalklep via de arteria pulmonalis met een valvulotoom te splijten. In 1951 past hij de door hem ontworpen techniek voor het eerst toe bij de mens (1953). Als voordelen van deze methode kunnen worden genoemd:

1. Het niet veroorzaken van een spierverwonding met latere kans op thrombusvorming of uitscheuren der hechtingen.
2. De chirurg werkt in een bloedvat, dat ruim is en waarin een lage druk heerst.
3. Er is meer tijd voor de ingreep beschikbaar.
4. Een naad in de wand van de arteria pulmonalis is betrouwbaarder dan één in de hypertrophische kamerwand.

De nadelen van de methode zijn:

1. De arteria pulmonalis moet wijd zijn, hetgeen impliceert, dat slechts oudere kinderen en volwassenen op deze wijze geopereerd kunnen worden.
2. Het bloedverlies bij het inbrengen van de klem kan aanzienlijk zijn.
3. De wand van de arteria pulmonalis kan soms zeer vulne-rabel zijn geworden.

Ook VARCO (1951) gebruikt de transarteriele weg. Door het tijdelijk afsluiten van de venae cavae kan hij onder relatieve bloedleegte werken en de klep "à vue" splijten. De tijdsfactor speelt hierbij echter een zeer belangrijke rol.

DUBOST, DURAND en METIANU (1954) prefereren de retrograde weg via de arteria pulmonalis in gevallen met een aanzienlijke cardiomegalie of een dreigende, of reeds bestaande decompensatio cordis.

GLENN, HARNED en GOODYER (1956) gebruiken een modificatie van de methode van SØNDERGAARD.

Onlangs deed OECONOMOS (1956) mededeling van een bijzondere wijze van klepklieving bij de pulmonalisstenose. Hij maakte gebruik van een tijdelijke plastic shunt tussen rechter ventrikel en de bifurcatie van de arteria pulmonalis. De stenotische klep kon "à vue" in bloedleegte gespleten worden. Het maken van twee incisies is hier een groot nadeel.

De directe operatie bij een infundibulaire pulmonalisstenose is veel gecompliceerder dan bij de valvulaire vorm. Zoals reeds in hoofdstuk 2 werd uiteengezet, bestaan er allerlei vormen van infundibulaire vernauwingen. Het in den blinde corrigeren van deze afwijkingen is uit de aard der zaak veel moeilijker. Temeer daar de fysische en fysiologische bevindingen ons niet in staat stellen de chirurg nauwkeurig op te geven welke vorm van infundibulaire stenose aanwezig is.

Veelal kan pas durante operatione, en dan vaak met moeite, een indruk verkregen worden over de aard der infundibulaire stenose. BROCK (1949, 1950) ontwierp een "punch" in verschillende grootten, waarmee excisie van een kraag uit de infundibulaire vernauwing kon worden verricht. DOWNING et al. (1951) en GLOVER en medewerkers (1952) veranderden de "punchmethode" van BROCK in kleine onderdelen en vermeldten de verkregen resultaten. De mortaliteit bij de infundibulaire resectie is hoger dan bij de valvotomie.

De literatuur samenvattend kan geconcludeerd worden, dat:

1. Zowel de transventriculaire als de transpulmonale valvotomie bij normale lichaamstemperatuur wordt toegepast.
2. Ook zonder gebruikmaking van hypothermie of hartlongmachine de stenotische pulmonaalklep "à vue" wordt gespleten, al is het risico hier veel groter.

Een enkel woord over de drukmeting tijdens operatie. Door druk te meten in rechter ventrikel en arteria pulmonalis vóór en na valvo-

tomie zou een indruk kunnen worden verkregen over de mate van klepsplijting. BROCK verricht deze metingen sinds 1951, CONOLLY en medewerkers (1953) wezen eveneens op het belang van deze bepalingen.

ZIMMERMAN (1954) beschrijft de door hem en medewerkers gebruikte apparatuur. Meestal wordt voor deze intracardiale drukmeting gebruik gemaakt van een op een hartcatheter gemonteerde naald, waarmee rechter ventrikel en arteria pulmonalis worden aangeprikt. BADEN (1955) wees onlangs op de nadelen van deze wijze van drukmeting: frequent treden extrasystolen op, terwijl de naald vaak op een papillairspier terechtkomt, waardoor een foutieve druk gemeten wordt. Hij gebruikte bij vier gevallen, geopereerd in Rigshospitalet, een gebogen, stompe canule met een wijd lumen. Door het toepassen van transarteriele valvotomie kon de canule worden ingebracht via de longslagader. Met deze wijze van drukmeting verkreeg BADEN goede resultaten.

Reeds enkele jaren voor deze publicatie werd in de Groninger Chirurgische Universiteitskliniek met een dergelijk instrument druk gemeten via de incisie in de rechter ventrikel.

Door de anaesthesie en het openen van de thorax is de intracardiale druk vaak reeds aanzienlijk lager dan de bij hartcatheterisatie vastgestelde druk. Bovendien is de toestand van de patiënt vóór en na de valvotomie veranderd. Temeer is dit het geval, als er tijdens de klepsplijting een aanzienlijk bloedverlies is geleden. In de grote serie van CAMPBELL en BROCK (1955) is er vooral in de eerste serie patiënten geen enkele correlatie tussen de met hartcatheterisatie en peroperatoir verkregen drukwaarden.

EKSTRÖM (1956) en medewerkers hadden gedurende de gehele operatie een hartcatheter in de rechter ventrikel bij verschillende patiënten.

Uit hun onderzoek is duidelijk gebleken, dat drukmeting tijdens intracardiale ingrepen moeilijk te interpreteren uitkomsten geeft.

Gezien deze objectieve gegevens is het verhogen van het risico voor de patiënt, door het verrichten van drukmeting tijdens operatie, weinig aanbevelenswaardig.

In de Groninger Chirurgische Universiteitskliniek toegepaste techniek.

Met een korte beschrijving van de gevolgde operatietechniek kan worden volstaan. Voor uitgebreidere informatie moge verwezen worden naar de publicatie van EERLAND en VAN BUCHEM (1952).

De patiënt ligt in rugligging met de linker thoraxhelft iets geheven. Door een antero-laterale incisie links wordt de thorax geopend. Subperiostale resectie van de vijfde (soms de vierde) rib wordt verricht. Het vetweefsel van het mediastinum wordt verwijderd en een 2% oplossing van procaine in het pericard gebracht. In de periode van vijf minuten, die nodig is om het procaine te laten inwerken, wordt de localisatie van de stenose door palpatie vastgesteld. Het pericard wordt vervolgens met een deurvleugelsnede geopend en de plaats van de cardiotoromie met 2% procaine geïnfilteerd. Een longitudinale incisie in de hartspier tot het endocard wordt gemaakt. Tevoren wordt een beursnaad gelegd om de plaats van de incisie en de draad toegevoerd aan een RÜMEL-BELMONT tourniquet. Met een sonde wordt de rechter ventrikulwand geperforeerd en de weg naar de pulmonaalklep verkend. Met opvolgende valvulotomen van BROCK wordt de stenose gespleten en gedilateerd met ronde, geperforeerde dilatatoren. De cardiotoromiewand wordt geheel en het pericard gedeeltelijk gesloten. Na reventilatie van de linker long wordt een thorax-zuigdrainage aangelegd en de borstkas in lagen gesloten.

EERLAND wijst evenals BROCK op het belang van een ogenblikkelijk uitgevoerde valvotomie indien de hartfunctie slechter blijkt te worden. Het peroperatoir geregistreerde electrocardiogram kan hierbij goede diensten bewijzen. Een verlangzaming van het ritme en tekenen van een coronairinsufficiëntie zijn omineuze tekenen en gebieden een directe uitvoering van de voorgenomen ingreep.

Naast het voortdurend registreren van het electrocardiogram gedurende de operatie, is het continu bepalen van de arteriele zuurstofverzadiging met de reflectieoxymeter van BRINKMAN van nut gebleken. De waarde van deze methode tijdens operaties is uitvoerig beschreven in ZIJLSTRA's proefschrift (1951). De toepassing is eenvoudig en veroorzaakt geen last voor patiënt, chirurg of anaesthesist. Een dreigende shock onderkent men op deze wijze spoedig; evenals het ogenblik waarop de "controlled respiration" kan worden gestaakt.

Van grote waarde kan de voortdurende oxymetrie zijn bij die patiënten met een pulmonalisstenose, bij wie tevens een rechts-links shunt bestaat. Dit zal vooral het geval zijn bij patiënten met een tetralogie van FALLOT, bij wie een directe ingreep aan de stenose plaats vindt. Bij een goede valvotomie, casu quo infundibulumresectie, zal de oxymeter na de splijting een hogere arteriele zuurstofverzadiging meten dan bij het begin der operatie.

Bij de pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum en rechts-links shunt via het boezemseptum geeft de methode der directe oxymetrie minder aanwijzingen over het al of niet effectief zijn van de valvotomie. Immers, zoals reeds in hoofdstuk 2 werd besproken, is het een ervaringsfeit, dat de rechts-links shunt afneemt tijdens zuurstofademen en dit is het geval op het moment van de klepklieving. Gezien

echter het belang van de directe oxymetrie voor het onderkennen van vaak met levensgevaar gepaard gaande, complicaties tijdens de operatie werd deze methode bij vrijwel alle patiënten toegepast.

Het resultaat van de ingreep.

Het overzichtsartikel van CAMPBELL en BROCK (1955) geeft de grootste statistiek tot dusver gepubliceerd over de resultaten der transventriculaire valvotomie bij de pulmonalisstenose met gesloten ventrikelseptum.

Van twee en negentig geopereerde patiënten geven zij de resultaten bij acht en vijftig. Van deze acht en vijftig behoorden drie en dertig tot de acyanotische groep, vijf en twintig vertoonden in meerdere of mindere mate cyanose. Opmerkelijk is, dat zeven van de cyanotische patiënten ten gevolge van de ingreep overleden, tegen één van de niet cyanotische.

Het operatierisico voor die patiënten, die reeds cyanose ontwikkeld hebben, blijkt aanzienlijk groter te zijn dan voor de niet cyanotische. Dit is niet verwonderlijk. Bij patiënten met een pulmonalisstenose en gesloten ventrikelseptum kan eerst een rechts-links shunt via het boezemseptum optreden, indien de druk in het rechter atrium hoger wordt dan in de linker boezem. De druk in het rechter atrium is een directe afspiegeling van de diastolische druk in de rechter ventrikel. Dat bij deze, op de grens van decompensatie verkerende patiënten het risico van een operatieve interventie groter is, dan bij hen met een niet of weinig verhoogde diastolische rechter ventrikel druk, is waarschijnlijk.

Van de vijftig patiënten, die de operatie doorstonden, waren de resultaten bij zes en veertig goed.

CAMPBELL en BROCK (1955) gebruikten de volgende criteria om het resultaat van de operatie te beoordelen:

1. Het afnemen van het haemoglobinegehalte van het capillaire bloed bij die patiënten, die vóór de operatie polycythaemie vertoonden.
2. De röntgenologisch bepaalde grootte van het hart vóór en na operatie.
3. De electrocardiografische veranderingen na operatie, vergeleken met het vaak sterk pathologische prae-operatieve electrocardiogram.
4. De bij hartcatheterisatie bepaalde maximale systolische druk in rechter ventrikel en arteria pulmonalis.

Zij vonden bij hun cyanotische gevallen een daling van het gemiddelde

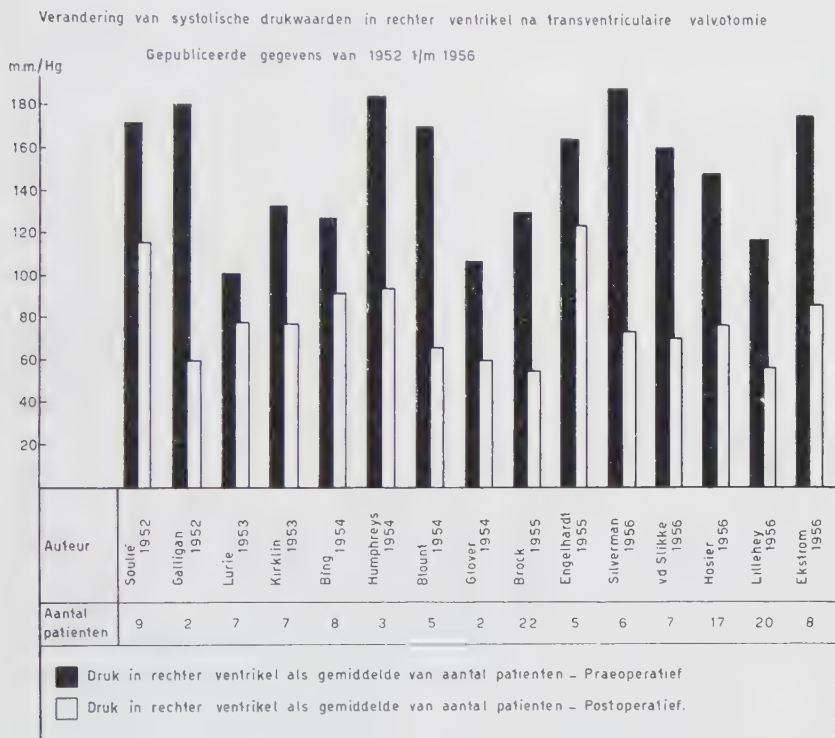
haemoglobinegehalte vóór de operatie tot dat na de operatie van 120 tot 94.

De röntgenologisch bepaalde cardiothoracale index nam in de loop der jaren duidelijk af bij die patiënten, die voor de operatie een gemiddelde van 60% bereikten. Zij bleef vrijwel gelijk bij hen, die voor de operatie een gemiddelde cardiothoracale index van 47.6% hadden. Het electrocardiogram, dat vóór de operatie bij vier en veertig patiënten het "strain" beeld vertoonde, verbeterde bij negen en dertig, dertien patiënten toonden in het geheel geen "strain" beeld meer. Hoewel in de vier door CAMPBELL en BROCK als illustratie afgedrukte electrocardiogrammen de rechts "strain" afwezig blijkt te zijn, valt in drie nog een rechtshypertrophie in de rechtszijdige praecordiale afleidingen op.

Opvallend zijn de met hartcatheterisatie verkregen postoperatieve drukwaarden in de rechter ventrikel en de arteria pulmonalis bij twee en twintig patiënten. Gemiddeld daalde de systolische drukgradient over de pulmonaalklep bij hen van 122 tot 42 mm Hg en de systolische druk in de rechter ventrikel van 128 mm Hg tot 55 mm Hg. Hoewel de resultaten, door BROCK behaald, zeer fraai zijn, bleef bij achttien van de na-onderzochte patiënten een gradient boven 15 mm Hg bestaan. Bij drie patiënten was deze zelfs boven 60 mm Hg, zodat bij deze niet van een bevredigend resultaat gesproken kan worden. Het schijnt, dat BROCK wel de beste resultaten heeft bereikt met zijn methode van valvotomie. Uit vele andere publicaties komt men tot het resultaat, dat vaak geen bevredigende opheffing van de stenose kon worden verkregen. In figuur 13 werden de uit de literatuur verzamelde gegevens over de resultaten van de valvotomie volgens BROCK in beeld gebracht. Aan de door BLOUNT (1954), HOUBEN (1955) en VAN DER SLIKKE (1956) reeds verzamelde gegevens konden nog enkele worden toegevoegd. Het blijkt, dat geen der auteurs een normale druk in de rechter ventrikel heeft kunnen vaststellen na een uitgevoerde valvotomie. Hoewel vaak een daling van de systolische druk in de rechter ventrikel wordt verkregen na valvotomie, stijgt de druk in de arteria pulmonalis over het algemeen weinig. Wel verandert het karakter van de arteria pulmonalis drukcurve. Deze krijgt na valvotomie meer de vorm van een sphygmogram. Vóór de operatie was meestal geen duidelijk patroon in de curve zichtbaar.

CAMPBELL en BROCK (1955) wijzen in hun publicatie reeds op de waarde, die aan het postoperatieve electrocardiogram moet worden toegekend. Dit electrocardiogram is vooral in de eerste maand na de

operatie moeilijk te interpreteren door plaats gevonden veranderingen, als ventrikelincisie en openen van het pericard. Bij een met goed gevolg verrichte valvotomie dient het electrocardiogram binnen zes maanden het "strain" beeld te verliezen en moet een vermindering van de rechts-hypertrophie optreden — het electrocardiogram blijkt zich na valvoplastiek volgens SWAN veel eerder te normaliseren, zie blz. 121 —.



Figuur 13.

LANDTMAN (1954) analyseerde de electrocardiogrammen van zes en veertig patiënten met pulmonalisstenose en intact septum ventriculorum. Na de valvotomie traden voorbijgaande veranderingen in het electrocardiogram op, voornamelijk omkering van de T-top en extrasystolie wijzend op veranderingen in peri- en myocard.

De door hem gevonden veranderingen, drie maanden tot vier jaar na de operatie, waren:

1. Geringe vermindering van de frequentie.
2. Geringere amplitude van de P-top.
3. Verminderde rechtsdeviatie van de elektrische as.
4. Geringere amplitude van de R-top in V1.
5. Vermindering van de R/Q ratio in aVR.
6. Normalisering van het ST-segment in de afleidingen II, III, aVF en V1.
7. Positief worden der T-toppen in de afleidingen II, III, aVF en V1.

Ook SILVERMAN et al. (1956) vonden een duidelijk positieve correlatie tussen de postoperatieve systolische druk in de rechter ventrikel en de amplitude van de R-top in de rechter praecordiale afleidingen.

LILLEHEY (1956) vond daarentegen nooit een verdwijnen van de rechtshypertrophie in het electrocardiogram ondanks het feit, dat de systolische druk in de rechter ventrikel na de valvotomie aanzienlijk gedaald was. Soms ontstaat na de valvotomie een blijvend incompleet of compleet rechter bundeltakblok (CAMPBELL, BROCK 1955, LILLEHEY 1956, KITTLE 1956). Het electrocardiogram lijkt, evenals dat het geval is bij de diagnostiek van de pulmonalisstenose, een betrouwbare maatstaf te zijn voor de mate van rechtshypertrophie. Postoperatief geregistreerd geeft het een indruk over het resultaat van de ingreep.

Het röntgenologisch onderzoek geeft daarentegen niet zoveel uitsluitsel over een goed of een slecht resultaat van de valvotomie. Over het algemeen is het wel zo, dat bij een patiënt met een aanzienlijke cardiomegalie vóór de operatie, de hartgrootte afneemt na een succesvolle splijting van de stenotische klep. Bij patiënten met een röntgenologisch niet vergroot hart vóór de operatie, neemt de grootte na de operatie meestal iets toe. De subjectieve verbetering van de patiënt na de operatie blijkt een onbetrouwbare maatstaf te zijn. Vaak hoort men, dat het kind minder klachten heeft dan vóór de operatie, terwijl dit niet door een objectieve verbetering gesteund kan worden. Ook het fysisch onderzoek laat ons in de steek. De systolische soufflé is vaak onveranderd aanwezig, evenals in vele gevallen de thrill. Wel kan de intensiteit iets afgenomen zijn. Soms wordt een diastolische soufflé geausculteerd als teken van een opgetreden pulmonalisinsufficiëntie. Dit was het geval bij drie patiënten van CAMPBELL en BROCK (1955) en twee patiënten van EKSTRÖM (1956). Op de haemodynamische betekenis van de pulmonalisinsufficiëntie wordt nader ingegaan bij de bespreking van de resultaten van de valvoplastiek (blz. 118).

Over het eventueel recidiveren van de pulmonalisstenose na een ge-

slaagde ingreep is weinig bekend. Waarschijnlijk zal de gemaakte verwonding van de klep snel endothelialiseren, zodat niet door wondrand-samengroeiing opnieuw een stenose zal ontstaan. MULLER en LONGMIRE (1951) beschrijven een patiënt, bij wie vóór de operatie volgens BROCK een duidelijke thrill te palperen was, die direct na de ingreep verdween. Drie maanden later was echter opnieuw een thrill waar te nemen. Zij spreken de veronderstelling uit, dat hier een recidief is opgetreden. De toekomst zal moeten uitwijzen in hoeverre een door valvotomie opgeheven pulmonalisstenose zal recidiveren.

Over de resultaten van de transpulmonaal uitgevoerde valvotomie zijn niet veel gegevens bekend. SONDERGAARD deelde in 1955 op het symposium over chirurgie van hart en grote vaten te Detroit mede, dat bij zes, volgens de door hem ontworpen techniek, transpulmonaal geopereerde patiënten een gemiddelde daling in de systolische druk in de rechter ventrikel werd verkregen van 120 mm Hg. De systolische drukgradient over de pulmonaalklep, die gemiddeld bij deze zes patiënten 150 mm Hg bedroeg, daalde tot 21 mm Hg. Bij alle patiënten bleef een geringe drukgradient bestaan. SONDERGAARD wijt dit aan het blijven bestaan van de „poststenotische” verwijding van de longslagader. Bovendien bleef bij enkele patiënten een functionele gradient bestaan, daar bij hen naast de pulmonalisstenose een links-rechts shunt via een atriumseptumdefect bestond.

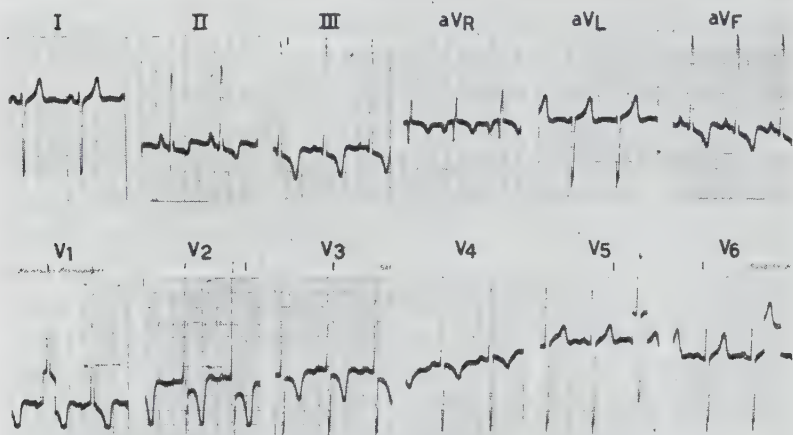
DUBOST (1955) geeft geen objectieve gegevens over de door hem, langs transpulmonale weg, geopereerde patiënten. In zijn serie van acht en twintig patiënten overleden drie, bij de overige vijf en twintig zouden de resultaten goed zijn.

Eigen resultaten.

Bij dertig patiënten uit de reeks werd door Professor Dr. L. D. Eerland transventriculaire valvotomie en bij één infundibulumresectie volgens BROCK uitgevoerd. Alle operaties werden verricht in een tijdvak van drie en half jaar. Drie patiënten overleden ten gevolge van de ingreep.

Hoe zijn nu de resultaten bij de overige acht en twintig? Volgens de ouders zijn de kinderen sinds de operatie verbeterd: zij hebben meer uithoudingsvermogen, zijn minder kortademig na inspanning en de klacht over vermoeidheid staat minder op de voorgrond. Hoe teleurstellend is dan vaak het objectieve onderzoek. De thrill is vrijwel onveranderd aanwezig, evenals de systolische soufflé. De pulsaties van de

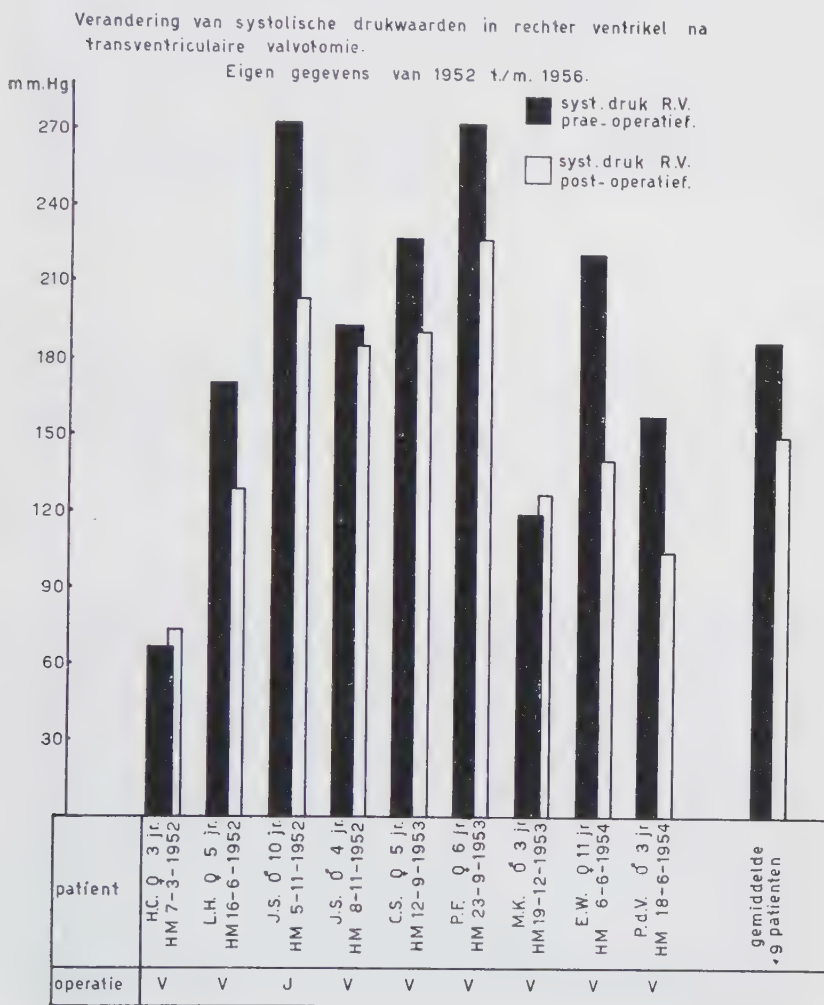
rechter ventrikel zijn onveranderd heftig. De intensiteit van de tweede pulmonaalttoon is gering. Bij röntgenonderzoek lijkt het hart in de meeste gevallen eerder iets groter dan kleiner geworden te zijn, behalve bij die patiënten die een aanzienlijke cardiomegalie vóór de operatie vertoonden.



Plaat 3.

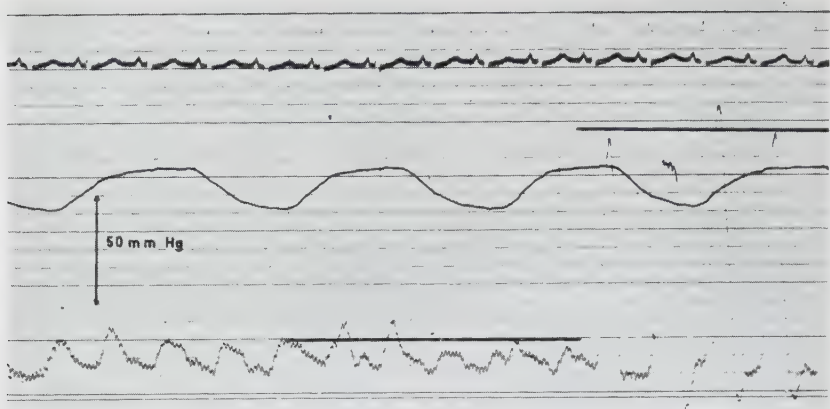
Het electrocardiogram is meestal onveranderd, soms wordt het zelfs onheilspellender. Plaat 3 toont het electrocardiogram van een meisje van negen jaar, dat drie jaar tevoren een valvotomie volgens BROCK onderging. De bij haar bij hercatheterisatie vastgestelde maximale systolische druk in de rechter ventrikel, komt voor in figuur 14 (P.F., meisje, 6 jaar, H.M. 23-9-1953). Dat hier heroperatie op korte termijn noodzakelijk is, is aan geen twijfel onderhevig. Opmerkelijk is, dat dit meisje één der weinige kinderen uit de groep der ernstige stenoses is, dat in het geheel geen klachten heeft. Het is gebleken, dat het subjectieve welbevinden van de patiënt na een valvotomie volgens BROCK een gevaarlijk kompas is om op te navigeren. Bij acht andere patiënten werd hercatheterisatie verricht. Zeven van hen behoorden vóór de operatie tot de groep: ernstige pulmonalisstenose en één tot de matige. Vier patiënten uit deze groepen werden vier tot zes weken na de operatie opnieuw bestudeerd, vier na verloop van twee tot drie jaar. De resultaten van dit heronderzoek zijn verenigd in figuur 14. Deze resultaten

zijn weinig bemoedigend. Bij twee patiënten werd na de operatie een hogere systolische rechter ventrikel druk gevonden dan voor de operatie. Plaat 4 toont van één patiënt (M.K., jongen, 3 jaar, H.M. 19-12-1953) de praeparaatief en twee jaar postoperatief geregistreerde terugtrek-curves uit de arteria pulmonalis naar de rechter ventrikel.



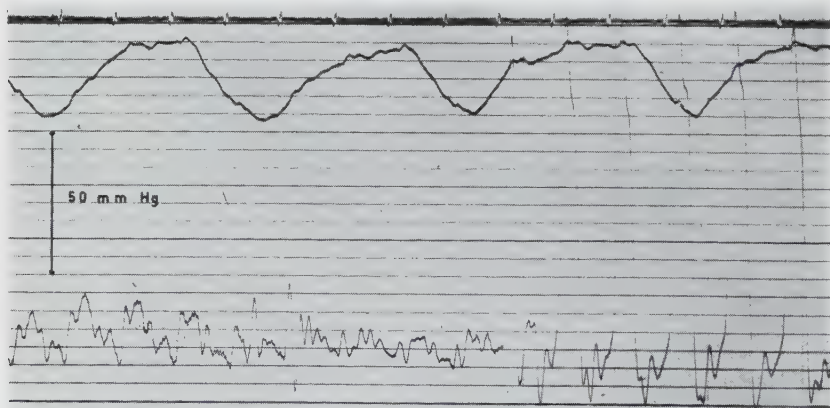
Figuur 14.

V = Valvotomie I = Infundibulumresectie.



Plaat 4 (I).
Pracoperatief.

In feite is bij deze kinderen geen splijting der stenose verkregen en deze waarneming steunt de stelling van SOULIÉ (1953), dat bij matige pulmonalisstenose met valvotomie meer schade aan de klep kan worden berokkend, dan met het laten bestaan van de stenose het geval is. Een, zij het geringe, drukdaling is verkregen bij de overige patiënten. Bij



Plaat 4 (II).
Postoperatief.

de jongen, die een infundibulum-resectie onderging werd de grootste daling in rechter ventrikel druk verkregen.

Werd als indicatie voor operatie uitsluitend de bij hartcatheterisatie geconstateerde systolische druk in de rechter ventrikel gebruikt, dan zou bij acht patiënten heroperatie plaats moeten vinden. Indien althans het door SWAN en BROCK (zie LAM 1955) voorgestelde criterium: systolische druk in de rechter ventrikel boven 75 mm Hg als indicatie voor operatie werd aanvaard.

Van twee van de drie patiënten, die tengevolge van de ingreep overleden, zijn de ziektegeschiedenissen het vermelden waard. Bij het eerste geval blijkt welke desastreuze gevolgen een ernstige pulmonalisstenose, zelfs op jonge leeftijd, voor het myocard van de rechter ventrikel kan hebben.

Geval 1. Het betreft een jongen R.D. oud 1 jaar en negen maanden (HM 23-V-1952).

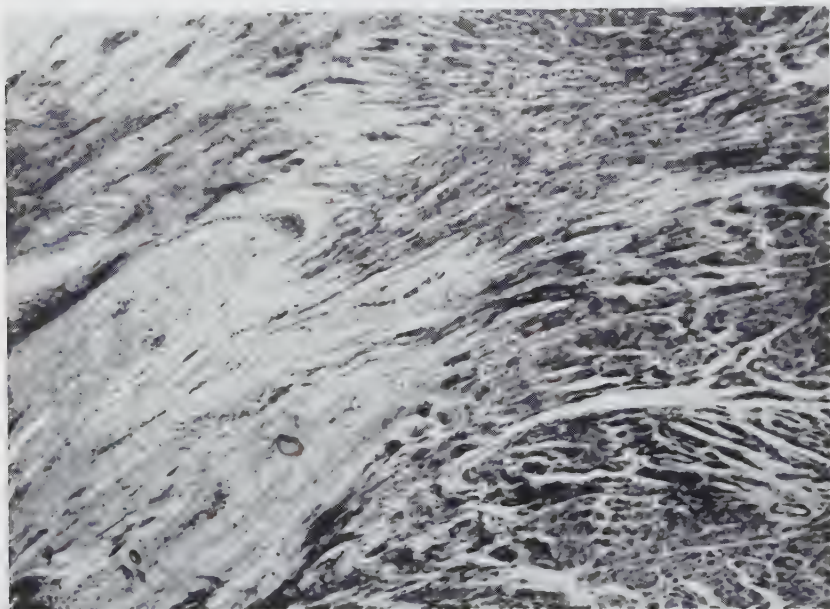
Anamnese: Direct na de geboorte was het kind cyanotisch. De cyanose verdween geleidelijk in de volgende dagen. Als zuigeling groeide hij slecht en was hij bij de voeding gauw vermoeid. Sinds de laatste paar maanden voor opneming is hij bij inspanning dyspnoeisch en cyanotisch.

Onderzoek: Onderontwikkeld jongetje met rode wangblos. In rust bestaat geen cyanose of dyspnoe. De pols is regulair, aequaal en goed gevuld, frequentie 120/minuut. In de hals valt enige veneuze stuwung waar te nemen. Bij het onderzoek van de thorax valt op, dat er een systolische thrill is te palperen in de derde intercostaal ruimte links parasternaal. De „xiphoid” impuls is versterkt. Bij auscultatie is vooral in de derde intercostaal ruimte links een ruwe, systolische soufflé te horen, die wordt voortgeleid naar de clavicula en ook links op de rug subscapulair goed waarneembaar is. De lever is even palpabel. De liesslagaders pulseren normaal. Het electrocardiogram toont een rechtsdeviatie van de elektrische as, een P-pulmonale en depressie van het ST-segment (unipolaire, praecordiale afleidingen werden niet geregistreerd). De teleröntgenogrammen tonen een zeer groot hart met een dilatatie van de hoofdstam van de arteria pulmonalis. De longtekening is verminderd. Bij hartcatheterisatie (H. BEEKHUIS) dd. 17-5-1952 wordt een hoge maximale systolische druk in de rechter ventrikel gevonden, de arteria pulmonalis kan niet gesondeerd worden.

	Art.fem.	Re.ventr.	Re.atrium	V.Cava Sup.
Syst. druk in mm Hg.	150/100	225/10	20	16
Zuurstofverz. %tage . .	96	67	68	66

In de rechter atrium curve zijn “giant-a-waves” te zien.
Op grond van de beschikbare gegevens wordt de diagnose: valvulaire pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum gesteld. De jongen wordt voor operatie voorgedragen.

Operatie: 27 mei 1952 (Prof. Dr. L. D. Eerland). De gebruikelijke operatietechniek wordt toegepast. Bij openen van de thorax blijkt het hart zeer groot te zijn, de linker long is door het hart gecompriëerd. De rechter ventrikel staat onder hoge druk, de arteria pulmonalis voelt slap aan. Ter hoogte van de klep is een "thrill" te voelen. Bij punctie van de arteria pulmonalis met een naaldcatheter kan een systolische druk van 45 mm Hg geregistreerd worden. Bij sonderen wordt een zeer nauwe stenose gevonden. Met het kleinste en vervolgens met het middelste valvotoom van BROCK wordt de stenose gespleten. Daarna wordt gedilateerd. Bij drukmeting is de systolische druk in de rechter ventrikel tot 120 mm Hg gedaald. Er is enig bloedverlies geweest. Het hart lijkt na de ingreep kleiner geworden, het klopt echter langzaam. De tensie is laag. Na enig afwachten wordt de thorax gesloten. Twee uur na de operatie treedt plotseling CHEYNE-STOKES ademhaling op, vrijwel direct gevolgd door hartstilstand.



Plaat 5.

Obductie: De hartspeer is sterk hypertrophisch. Het microscopisch onderzoek laat een aanzienlijke myofibrosis zien (plaat 5). De pulmonaalklep blijkt de typische „krater” vorm te hebben, er is een goede splijting bewerkstelligd. Als doodsoorzaak wordt opgegeven „hartstilstand na valvotomie ten gevolge van fibrosis musculi cordis dextri”.

Het is opmerkelijk, dat reeds bij een jong kind een dergelijke verandering in de hartspeer was opgetreden. De incisie in deze gedegeneerde ventrikelwand zal hier zeker ongunstig gewerkt hebben.

Geval 2. Betreft een jongen van vijf jaar (R.H.: HM 19-11-1953).

Anamnese: Bij hem stond de klacht over spoedige vermoeidheid en kortademigheid na inspanning op de voorgrond. Vooral het laatste jaar voor opneming waren deze klachten verergerd.

Onderzoek: "Thrill" en systolische soufflé, graad IV, in de tweede en derde intercostaal ruimte links. Versterkte rechter ventrikel impuls; electrocardiogram: rechts-deviatie elektrische as, "P-pulmonale", ST-T top veranderingen. Röntgenbeeld: weinig vergroot hart, verwijde hoofdstam van de arteria pulmonalis, normale longtekening. Bij hartcatheterisatie bedraagt de systolische druk in de rechter ventrikel 115 mm Hg, de systolische gradient over de pulmonaalklep 60 mm Hg. De diagnose valvulaire pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum wordt gesteld.

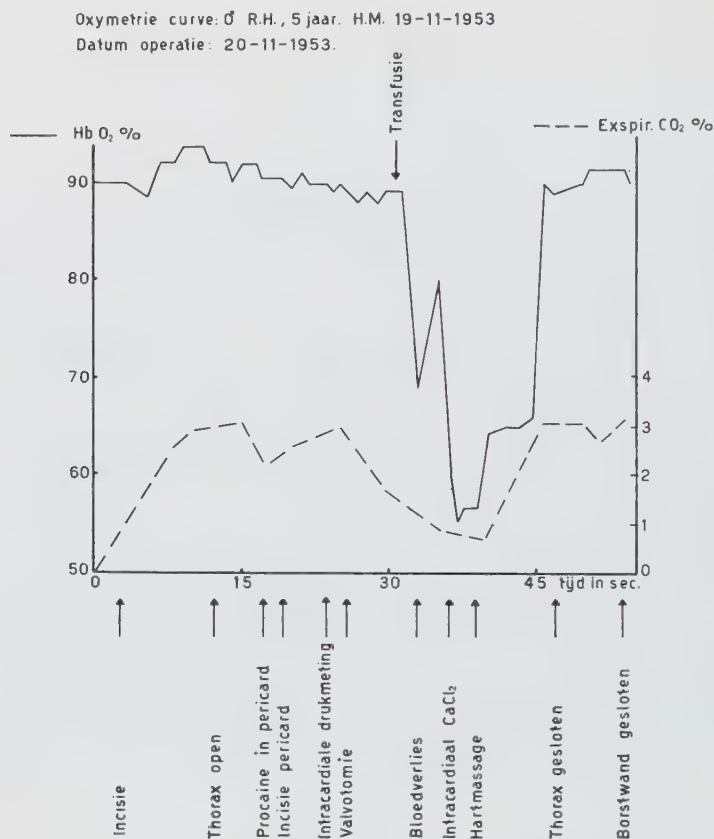
Operatie: 20 november 1953 (Prof. Dr. L. D. Eerland). Na openen van de thorax door een anterolaterale incisie links, subperiostale resectie van de vierde rib en deurvleugelsnede van het pericard komt een matig groot hart en een verwijde arteria pulmonalis in het licht. Met de sonde wordt een nauwe valvulaire stenose gevonden. Deze wordt gespleten met het kleine valvotoom van BROCK, vervolgens wordt maximaal gedilateerd. Er is tamelijk veel bloedverlies, dat snel wordt aangevuld. Na het sluiten van de cardiotoromieopening worden de pulsaties van het hart hoe langer hoe slapper, kleiner en onregelmatiger. Het electrocardiogram toont het verontrustende beeld van myocardschaemie. Vier ml mengsel van LAHEY wordt in beide ventrikels gespoten, echter zonder resultaat. Er treedt volledige electrocardiografische hartstilstand op.

De continue meting van de arteriele zuurstofverzadiging met de reflectieoxymeter toont een snel optredende hypoxie (figuur 15). Na twee tot drie minuten hartmassage ontstaat eerst een ongecoördineerd, één minuut later gevolgd door een regelmatig, rytme. Het electrocardiogram normaliseert zich, de tensie stijgt, de arteriele zuurstofverzadiging neemt toe. Het lijkt of alles zich ten goede keert.

De alarmtoestand heeft echter zes tot zeven minuten geduurd en de gevolgen van de hypoxaemie blijven niet uit. Twee dagen na de operatie overlijdt de jongen zonder ooit bij kennis te zijn gekomen onder verschijnselen van een cerebrale anoxaemie. Obductie kon niet verricht worden.

De bij de onderzochte groep patiënten met de operatie volgens BROCK behaalde resultaten zijn minder goed dan bij de door VAN DER SLIKKE (1956) onderzochte volwassen patiënten. In de door mij onderzochte groep van negen patiënten daalde de systolische druk als gemiddelde van het aantal patiënten van 180 mm Hg vóór de operatie tot 150 mm Hg na de operatie, een drukdaling van gemiddeld 18%. VAN DER SLIKKE vond daarentegen een gemiddelde daling van 159 mm Hg tot 91 mm Hg (53%). Zowel de volwassenen als de kinderen werden door dezelfde chirurg geopereerd. Hierin kan het verschil dus niet gelegen zijn. Hoe kan deze discrepantie dan verklaard worden? Het lijkt het meest waarschijnlijk, dat bij kinderen de stenotische klep elastischer is, dan bij de volwassenen bij wie de stenose al langer bestaat. Dat deze veronderstelling juist kan zijn, is onlangs gebleken bij heroperatie van een meisje van tien jaar, bij wie in 1953 een valvotomie volgens BROCK was verricht (C.S., H.M. 12-9-1953). De systolische druk in de rechter kamer was twee en een half jaar na de operatie nauwelijks veranderd (figuur 14), de klachten namen in ernst toe, zodat re-operatie, thans

valvoplastiek volgens SWAN onder hypothermie werd voorgesteld. Bij deze heroperatie (dd. 28 februari 1957) bleek de stenotische klep als een vrij dun, elastisch vlies in de arteria pulmonalis te zijn uitgespannen. Een kleine centrale opening was overgebleven. Van de vroegere valvo-



Figuur 15.

tomie was aan de klep geen spoor te bekennen. Het laat zich denken, dat bij dit soort klep het valvotoom slechts oprekt zonder de beoogde klieving tot stand te brengen. Slechts op deze wijze is het verschil in resultaten bij volwassenen en kinderen te verklaren. Ook ENGELHARDT (figuur 13), die eveneens uitsluitend resultaten bij kinderen beschrijft, heeft geen gunstige ervaringen met de transventriculaire valvotomie.

De resultaten van de operatie volgens BROCK waren in mijn heronderzochte groep patiënten dermate teleurstellend, dat besloten werd — althans bij kinderen — deze methode te verlaten.

Aangemoedigd door de gunstige resultaten van SWAN (1954) werd sinds november 1955 uitsluitend de door hem toegepaste methode der valvoplastiek onder hypothermie gebruikt. Het volgende hoofdstuk zal over deze wijze van operatie handelen.

VALVOPLASTIEK ONDER HYPOTHERMIE ALS CHIRURGISCHE BEHANDELINGSMETHODE.

Teleurgesteld door de resultaten met de transventriculaire valvotomie verkregen, stellen SWAN, ZEAVIN, BLOUNT en VIRTUE in 1953 opheffing der pulmonalisstenose onder bloedleegte voor. Zij noemen de door hen gebruikte techniek "valvuloplasty". Het voordeel van de voorgestelde methode is duidelijk. In tegenstelling tot het in den blinde opheffen van de obstructie in de longslagader met een in de rechter ventrikel gebracht valvotoom, biedt het opereren onder bloedleegte de mogelijkheid de vernauwde pulmonaalklep "à vue" te benaderen. Voor dit opereren onder bloedleegte is het noodzakelijk de bloedtoevoer naar het hart tijdelijk stil te leggen. Bij normale lichaamstemperatuur wordt dit slechts kort verdragen. De spoedig optredende anoxaemie vormt hier de grootste gevarenfactor. Reeds na drie minuten afsluiting kunnen er in de hersenen irreversibele veranderingen ten gevolge van deze anoxaemie optreden. Om het tijdelijk uitsluiten van de circulatie gedurende langere tijd mogelijk te maken, is het noodzakelijk over een methode te beschikken, waarbij of het zuurstofaanbod aan de voor zuurstofgebrek gevoelige weefsels wordt verzekerd, of het zuurstofverbruik van deze weefsels wordt verlaagd. SWAN en medewerkers verkozen het laatste alternatief. Zij pasten afkoeling van de patiënt toe om de gewenste daling in de zuurstofconsumptie te verkrijgen.

Aan de klinische toepassing van hypothermie was een uitgebreid experimenteel onderzoek voorafgegaan (SWAN et al. 1950, 1953).

De hypothermie beantwoordde aan de gestelde verwachtingen, zodat de methode in de kliniek kon worden toegepast. Het aangeboren hartgebrek, dat het eerst voor operatie onder hypothermie in aanmerking kwam, was de pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum.

De op deze wijze verkregen resultaten waren zo opvallend, dat SWAN reeds in 1954 kon schrijven: "It is now apparent that the transventricular instrumentation of the pulmonary valve in so-called "pure" valvular stenosis, as commonly performed in many cardiac centers in this country, produces quite variable results and fails in a high percentage of cases to relieve the valvular stenosis".

TECHNIEK: Welke techniek pasten SWAN en medewerkers toe? Na

het bereiken van de gewenste daling in de lichaamstemperatuur door toepassing van immersie-hypothermie wordt de thorax via de derde intercostaal ruimte links en de vierde intercostaal ruimte rechts geopend na dwars doorbeitelen van het sternum. Teugels worden aangelegd om de venae cavae en de vena azygos. Een klem volgens POTTS wordt vervolgens op een gedeelte van de arteria pulmonalis geplaatst, nadat de adventitia is afgeprepareerd. Vier staande hechtingen worden aangebracht op de plaats waar de incisie in de arteria pulmonalis zal worden gemaakt. De arteria pulmonalis wordt geïncideerd voordat de circulatie wordt afgesloten. Na het dichttrekken van de teugels om de venae cavae en vena azygos wordt een halve minuut gewacht, alvorens een klem over de aorta wordt geplaatst. 0,5 ml van een 1 : 4000 oplossing van PROSTIGMINE wordt proximaal van de klem in de aorta gespoten. Na vijftien tot twintig seconden wordt de klem over de aorta vervangen door een boezemklem van HARKENS, geplaatst over de basis van de aorta. Getracht wordt tevens de coronairvaten af te sluiten. Hierna volgt het aanbrengen van een klem over de arteria pulmonalis, waarna de reeds zijdelings over de longslagader geplaatste POTT'se klem kan worden verwijderd. De arteria pulmonalis kan dan onder bloedleegte geopend worden en de klep wordt met een kleine klem "à vue" gebracht en gespleten, waarbij eventueel een gedeelte van de stenotische „conus" wordt weggenomen. Na het uitvoeren van de valvoplastiek wordt de arteria pulmonalis met RINGERSE oplossing gevuld, waarna de afsluiting in de volgorde: vena cava superior, aorta, arteria pulmonalis, vena cava inferior wordt opgeheven. Tijdens het sluiten van de thorax wordt met het opwarmen van de patiënt begonnen. SWAN (1956) had bij vijf en twintig patiënten met een valvulaire pulmonalisstenose, die valvoplastiek onder hypothermie ondergingen, geen mortaliteit.

Het Groninger Chirurgische thoraxteam volgt met enkele kleine wijzigingen de door SWAN aangegeven techniek; EERLAND (1957). Het verrichten van de thoracotomie en de ingreep aan de klep vereist dan ook geen afzonderlijke bespreking meer. Ook zou een dergelijke bespreking buiten het kader van dit proefschrift vallen.

Wel is het noodzakelijk uitbreider op de hypothermie als hulpmethode in te gaan. Vele, vaak tegenstrijdige, publicaties zijn over deze methode verschenen.

In het volgende wordt eerst een inleiding op het onderwerp hypothermie gegeven naar aanleiding van het de kinderarts bekende ziektebeeld hypothermie. Vervolgens wordt de toepassing in de kliniek aan

de hand van gegevens uit de literatuur aan een beschouwing onderworpen. Tot slot worden de ervaringen van het Groninger thoraxteam met hypothermie als hulpmethode bij de chirurgische behandeling van pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum beschreven en wordt een richtlijn gegeven voor de „bewaking” van de patiënt tijdens hypothermie.

HYPOTHERMIE ALS ZIEKTEBEELD IN DE KINDERGENEESKUNDE.

Reeds lang voor de hypothermie als hulpmethode bij de chirurgische behandeling van afwijkingen aan hart en grote vaten werd toegepast, was het *ziektebeeld* hypothermie de kinderarts bekend. In kinderklinieken worden elke winter kinderen opgenomen, die in meerdere of mindere mate door koude hebben geleden. Het betreft hier veelal jonge zuigelingen, vooral neonati en tevroeggeborenen, die geen voldoende eigen warmteregulatie bezitten en zeer afhankelijk zijn van de temperatuur van de omgeving. Als oorzaak voor het vaak snel ontstaan van lage lichaamstemperaturen bij deze kinderen kan worden aangevoerd, dat:

1. Het warmtecentrum in de hypothalamus nog niet voldoende ontwikkeld is.
2. Er gemakkelijker afgifte van warmte plaats vindt door de relatief geringe hoeveelheid subcutaan vet en het ten opzichte van het gewicht relatief grote lichaamsoppervlak.
3. Het jonge kind weinig activiteit vertoont, terwijl juist in de skeletspieren de grootste leverancier van warmte is te vinden.

JONGBLOED liet in 1945 een publicatie het licht zien over afkoeling. In het beginstadium van de afkoeling daalt voornamelijk de temperatuur van de lichaams „schil”, hieronder verstaat JONGBLOED de buitenste, niet anatomisch begrensde laag van het lichaam. Hiertoe behoren ook de ledematen. De „schil” offert zich als het ware op om de kern, die voor het leven onmisbare organen en stelsels bevat, zo lang mogelijk op de normale temperatuur te houden. De bloeddoorstroming van de „schil” wordt reflectoir vanuit de huid tot een minimum beperkt om het warmtetransport van kern naar „schil” klein te houden. Hierdoor en door de lagere „schiltemperatuur” wordt ook de warmteafgifte naar buiten sterk beperkt. De voornaamste factor voor het op peil houden van de kerntemperatuur is echter de in het begin reflectoir verhoogde

stofwisseling. Uit experimenten in de physiologie was bekend, dat koude tot gevolg heeft:

1. Een sneller verbranden der eiwitten.
2. Een verhoogde secretie van thyreotroop hormoon door prikkeling vanuit de hypothalamus. Het lijkt aannemelijk, dat dit reflectoir plaats vindt vanuit het in de hypothalamus gelegen warmtecentrum.
3. Een uitstorting van adrenaline door prikkeling van de mergzone in de bijnier.

Dank zij deze reacties kan de kerntemperatuur lang gehandhaafd blijven. Is de afkoeling echter zeer intensief of langdurig dan schiet dit mechanisme tekort en gaat ook de kerntemperatuur dalen.

Zuigelingen kunnen ook op een infectie met een lage temperatuur reageren. De normale reactie op infectie: koorts, blijft uit en de lichaamstemperatuur van het kind gaat dalen.

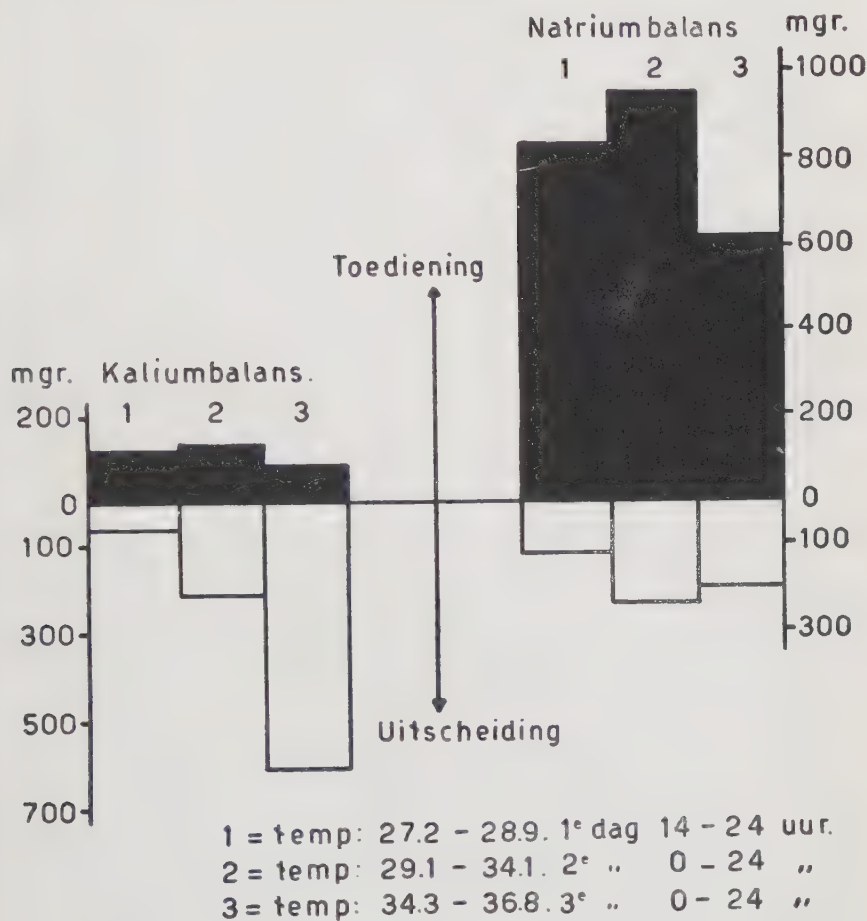
Bij ernstige afkoeling treedt de dood in: volgens JONGBLOED een hartsdood door zuurstofgebrek, terwijl het bloed rijkelijk zuurstof bevat. Lang heeft men gedacht, dat bij lagere bloedtemperaturen het oxyhaemoglobine moeilijker zuurstof loslaat, een gedachte, die na de vele dierexperimenten in het kader der hypothermie als hulpmethode in de chirurgie, althans wat het hart betreft, correctie behoeft. Wel verandert de zuurstofdissociatiecurve gedurende hypothermie, maar klaarblijkelijk kan het hart ondanks deze verschuiving voldoende zuurstof aan het bloed onttrekken (DRIPPS et al. 1954). Dit is ook wel duidelijk gebleken uit de experimenten van EDWARDS en medewerkers (1954). Zij bepaalden bij honden de stofwisseling van het myocard gedurende hypothermie onder anaesthesie. Het arterioveneus verval van het kransvatensysteem verschilde niet van dat bij normale lichaamstemperatuur.

Het klinische beeld bij de hypotherme zuigeling is typisch. Het kind ligt zeer stil in de wieg, het is opmerkelijk suf, de gelaatskleur is rood en geeft het kind een bedriegelijk gezond uiterlijk, waartoe ook de oedeemvorming bijdraagt. De handen en voeten zijn donkerrood van kleur en gezwollen. Vaak treden huid- of darmbloedingen op. Bij deze langdurig afgekoelde kinderen is de polsfrequentie zeer langzaam. Nu wij inmiddels door het toepassen van hypothermie in de chirurgie meer weten over de hierbij optredende verschijnselen, is het beeld van de zuigelingen-hypothermie volkomen in overeenstemming met de opzettelijk teweeggebrachte hypothermie. De rode kleur, vaak in het terminale stadium nog meer uitgesproken door vasodilatatie ten gevolge van verlamming

der huidvaten, vindt zijn oorzaak in de geringe stofwisseling der weefsels tijdens koude. De huid- en darmbloedingen zijn het gevolg van de verminderde stolbaarheid van het bloed bij lage lichaamstemperatuur. Al deze verschijnselen worden bij de bespreking van de klinische toepassing van hypothermie aan een nadere beschouwing onderworpen.

Dat het ziektebeeld van de hypothermie geen zeldzaamheid is, moge blijken uit het feit, dat in de jaren 1934 tot en met 1952 in de Groninger Kinderkliniek honderd dertien kinderen werden opgenomen met rectaal gemeten temperaturen onder 34° C. Van deze kinderen overleefden slechts vier en twintig de ernstige afkoeling. De sterfte is dus hoog. De gemiddelde leeftijd van deze kinderen was drie weken. Ongewild had de kinderarts hier de gelegenheid de gevolgen van de hypothermie in het „experiment” op de mens te volgen. Dat hierbij vaak ernstige biochemische stoornissen optreden, blijkt uit de grafiek in fig. 16, voorstellend de kalium- en natriumbalans bij een kind, dat op de leeftijd van één maand met een temperatuur van 24° C. in de kliniek werd opgenomen. In verloop van drie dagen bereikte het kind de temperatuur van 36.8° C. en overleed aan de gevolgen van een ernstige pneumonie. Er bleek een sterk negatieve kalium- tegen een sterk positieve natriumbalans te bestaan. Een waarneming, waarmee tijdens de klinische toepassing van hypothermie rekening moet worden gehouden. Ondanks de vele publicaties in het Nederlandse taalgebied over de hypothermie als ziektebeeld op de kinderleeftijd (HALBERTSMA 1934, MUNK 1937, RADEMACHER 1938, VAN WESTRIENEN 1938, VAN LOOKEREN CAMPAGNE 1941, VELDKAMP 1946, 1948/49) geven deze weinig gegevens waaruit lering zou zijn te trekken voor de klinische toepassing van hypothermie. De publicaties zijn meer gericht op de therapie, vaak een gezien onze tegenwoordige kennis weinig rationele, dan op nauwkeurige studie, zowel biochemisch als bijvoorbeeld electrocardiografisch van het ziektebeeld. Ongetwijfeld eensdeels het gevolg van de grootte van het „object”, anderzijds van het tijdperk van publicatie, toen de hartchirurgie nog in de kinderschoenen stond en aan een toepassing van afkoeling in de heelkunde zeker niet gedacht kon worden. Hoewel vele kinderen aan de gevolgen van de hypothermie overleden, bleken andere een opmerkelijke resistentie tegen afkoeling te bezitten. Kinderen, die met temperaturen van 26° C. in de kliniek kwamen, herstelden soms zonder restverschijnselen, andere met temperaturen van 32° C. overleden. Het zijn vooral de jonge kinderen, die hypothermie het best schijnen te verdragen. Nu is het een ervaringsfeit, dat anoxaemie door de jonge zuigeling aan-

zienlijk beter wordt verdragen dan door de oudere. Waarschijnlijk is de geringere ontwikkeling van de hersenschors bij deze jonge kinderen hiervoor verantwoordelijk. Afklemming van de toevoerende en afvoerende bloedvaten van het hart zal bij het zeer jonge kind waarschijnlijk



Figuur 16.

beter en met minder risico kunnen geschieden dan bij de oudere zuigeling. Ware het niet, dat het slechts zeer zelden voorvalt, dat bij een jonge zuigeling met een ernstige pulmonalisstenose reeds vroeg, dit wil zeggen in de eerste twee maanden van zijn leven, een levensreddende operatie

moet worden voorgesteld, zeker zou het overweging verdienen bij deze kinderen een valvoplastiek met afsluiting der vaten, echter zonder gebruik te maken van hypothermie, uit te voeren. Een dergelijke, vroegtijdige ingreep zal echter tot de uitzonderingen blijven behoren.

HYPOTHERMIE TOEGEPAST IN DE KLINIEK.

Locale applicatie van koude was een veel toegepaste methode om gevoelloosheid te verkrijgen in de chirurgie in een tijd, dat anaesthetica niet bestonden. De veelvuldige toepassing van deze koude-anaesthesie tijdens Napoleons veldtocht naar Rusland is hiervan een voorbeeld. Nog heden ten dage wordt door locale bespuiting met CHLOORAETHYL gevoelloosheid verkregen voor ingrepen in de kleine chirurgie.

Algehele koeling van de mens is een methode, die eerst in de twintigste eeuw wordt gepropageerd en hoe kan het anders, als een der vele methoden om kanker te genezen. SMITH en FAY (1940) deelden, na een publicatie over locale applicatie van koude bij daarvoor bereikbare carcinomen (FAY en HENNY, 1938), hun resultaten mede bij algehele koeling van aan carcinoom lijdende patiënten. Zij koelden de patiënten, soms gedurende vele dagen tot temperaturen tussen 23° en 32° C., gebruik makend van een lichte narcose. Waarschijnlijk was verminderen van de pijn één van de grootste voordelen van de methode. Zij merkten reeds op, dat boezemfibrilleren één van de vaak voorkomende complicaties was gedurende de afkoeling. Andere publicaties over de toepassing van "chrymotherapie" bij carcinoom volgen (GEIGER 1940; PALTAUF 1940; VAUGHN 1940).

In 1950 wordt door de publicatie van BIGELOW, LINDSAY, HARRISON, GORDON en GREENWOOD de aandacht van de chirurgen gevestigd op afkoeling van de patiënt als hulpmiddel bij intracardiale operaties. Bij normale lichaamstemperatuur wordt afklemming van de venae cavae slechts korte tijd verdragen. De valvoplastiek van de stenotische pulmonaalklep onder bloedleegte bij normale lichaamstemperatuur, zoals door VARCO uitgevoerd (pag. 54) was een huzarenstukje met een hoog risico. Indien bij normale temperatuur de onderste en bovenste holle ader worden afgeklemd, ontstaat vrijwel direct een daling van de tensie tot nul en een ernstige anoxaemie. Het is deze anoxaemie, die door een hoog gedifferentieerd weefsel als hersenweefsel, zeer slecht wordt getoleereerd. Het gevoeligst zijn die delen, die de grootste hoeveelheid zuurstof benutten, te weten: frontaal windingen, motorische schors, visuele

schors in de omgeving van de fissura calcarina, Purkinje cellen in het cerebellum en de basale ganglia (POLANI, MC KEITH, 1954). Het cerebrum verdraagt bij normale lichaamstemperatuur zuurstofgebrek hoogstens drie minuten. Bij langere duur treden irreversibele veranderingen op. Indien het nu mogelijk zou zijn het zuurstofverbruik van de voor zuurstof gevoelige weefsels te verminderen, zou afklemming der grote vaten met aanzienlijk minder risico kunnen geschieden. Het is de verdienste van BIGELOW (1950) en in ons land van BOEREMA (1951) en hun medewerkers geweest, dat zij door hun experimenten hebben aangetoond, dat afkoeling van het lichaam één methode is om deze gewenste daling in het zuurstofverbruik te bewerkstelligen.

Deze eerste publicaties over de klinische toepassing van hypothermie vinden weerklink. Het al jaren bezig zijnde, moeizame zoeken naar een veilig mechanisch apparaat, dat de functie van het hart tijdelijk zou kunnen overnemen tijdens intracardiale ingrepen, wordt even overschaduwd door de „ontdekking” van de hypothermie. Beide publicaties, zowel die van BIGELOW als die van BOEREMA hadden betrekking op hypothermie in het dierexperiment. Het waren LEWIS en TAUFIC, die in 1953 voor het eerst met succes hypothermie bij de operatie van een patiënt met een atriumseptumdefect toepasten. Spoedig volgden publicaties, die de ervaring van andere chirurgen met de toepassing van hypothermie vermeldden.

SWAN, ZEAVIN, BLOUNT en VIRTUE beschrijven in 1953 hun resultaten bij zestien patiënten, die hartoperaties onder hypothermie ondergingen. Drie jaar later konden zij reeds mededeling doen van honderdelf op deze wijze geopereerde patiënten. In deze drie jaar heeft de hypothermie zich, ondanks de vaak tegen de methode ingebrachte bedenkingen (KNOCKER, 1955) een eigen plaats in de hartchirurgie veroverd.

In het volgende zullen de grote lijnen uit de literatuur over hypothermie worden beschreven. Uit overwegingen van duidelijkheid wordt steeds eerst in het kort de normale toestand bij 37° C. besproken en vervolgens de aberraties optredend als gevolg van de toegepaste afkoeling.

De snelheid van een chemische reactie neemt met de helft af, indien de temperatuur met 10° C. daalt (Wet van VAN 'T HOFF). Geldt deze wet ook voor de in het warmbloedig dier plaatsvindende chemische reacties?

ZUURSTOFCONSUMPTIE: De meting van de zuurstofopname door het organisme is één methode om deze vraag te beantwoorden.

De normale volwassene neemt ongeveer 3.9 ml zuurstof per kilogram lichaamsgewicht per minuut op, de jonge zuigeling daarentegen 6.4 tot 7.9 ml O₂/kg/min. (SMITH, 1951). In de tussenliggende leeftijden is er in rust weinig verschil met de zuurstofopname van de volwassene (BOEKELMAN). De hond, het voor de hypothermie-experimenten meest gebruikte proefdier, gebruikt ongeveer 6—7 ml O₂/kg/min.

Uit de dierexperimenten (BARBOUR et al. 1943, BOEREMA et al. 1951, DELORME, 1955) bleek, dat in het begin van de afkoeling vaak een stijging der stofwisseling optrad. De reactieve toename der spieractiviteit: rillen en bewegen op afkoelen van het organisme is ongetwijfeld oorzaak van deze stijging in de zuurstofopname, een feit, waarop PENROD in 1949 wees. Indien door de hypothermie zelf anaesthesie optreedt, omstreeks 28—29° C., begint de zuurstofopname te dalen. Dat BIGELOW (1950) vanaf het begin der afkoeling een lineaire daling in de zuurstofopname waarnam, kan zeker worden toegeschreven aan het gebruik van een diepe anaesthesie met barbituraten, een grote hoeveelheid CO₂ in het narcosemengsel bij alle dieren en de toepassing van curare bij enkele. De zuurstofopname bleek in vrijwel alle experimenten, behalve in die van DELORME (1955) tot de helft van de bij normale lichaamstemperatuur bestaande consumptie te zijn afgenomen bij het bereiken van de temperatuur van 28° C. Tevens was gebleken (DILL en FORBES, 1941), dat bij een temperatuur van 25° C. 33% meer zuurstof in het bloed oploste dan bij 38° C. Even belangrijk was de waarneming, dat bij het opwarmen geen plotselinge toename van de zuurstofopname ontstond, zodat kon worden geconcludeerd, dat het gekoelde organisme niet in een toestand van zuurstofschuld verkeerde, maar even geleidelijk meer zuurstof nodig had bij stijgende, als het minder nodig had bij dalende lichaamstemperatuur.

Slaagden BIGELOW en medewerkers er in hun experimenten inderdaad in de zuurstofbehoefte van de weefsels aanzienlijk te verminderen, het sluitstuk van hun theorie bestond in het gedurende vijftien minuten afsluiten van de circulatie. De mortaliteit bij hun proefdieren was hoog. Slechts 15% van de dieren overleefde de afkoeling met afsluiting van het hart. Dat bij de afkoeling en opwarming vele levensbedreigende factoren optraden, bleek al spoedig. Werd niet behoorlijk kunstmatig geventileerd, dan trad een daling in de arteriele zuurstofverzadiging op, een zeker ongewenste complicatie.

Het grootste gevaar van de hypothermie bleek echter gelegen te zijn in de reeds op een geringe uitwendige prikkel optredende reactie van het koude hart met ventrikelfibrilleren, een vrijwel steeds dodelijk verlopende complicatie. Dat hiervoor zuurstofgebrek niet aansprakelijk gesteld kan worden, zal in de paragraaf over de complicaties van de hypothermie besproken worden.

Uit de experimenten is wel duidelijk gebleken, dat de gewenste vermindering in de zuurstofopname inderdaad kan worden bereikt met toepassing van afkoeling. Voor het optreden van rillen als gevolg van een onvoldoende anaesthesie moet echter gewaakt worden, daar dan het gestelde doel niet wordt bereikt.

ZUUR-BASE EVENWICHT IN HET BLOED.

Het evenwicht tussen zuren en basen in het bloed komt tot uiting in het handhaven van een binnen enge grenzen schommelende pH, onder normale omstandigheden tussen 7.3 en 7.5. De weefsels zijn zeer gevoelig voor de reactie van de hen omgevende vloeistoffen. Reeds geringe veranderingen in de pH kunnen duidelijke reacties tot gevolg hebben. Om de pH zoveel mogelijk constant te houden, beschikt het bloed over drie buffersystemen, te weten: het koolzuur-bicarbonaat-systeem, het eiwitsysteem met haemoglobine-oxyhaemoglobine in de cel en serumeiwitten buiten de cel; het zuur-alkalisch fosphaat-systeem. Van deze systemen worden het koolzuur-bicarbonaatsysteem en het haemoglobine-oxyhaemoglobine systeem in deze beschouwing betrokken.

Voor het koolzuur-bicarbonaatsysteem geldt de formule van HENDERSON (1908):

$$H^+ = k \frac{H_2CO_3}{BHCO_3}$$

Hyperventilatie zal een daling van de H-ionen concentratie tot gevolg hebben: respiratoire alkalose. Hypoventilatie een stijging: respiratoire acidose. Naast deze respiratoire alkalose/acidose onderscheidt men een metabole, waar bij alkalose een overschot aan alkali bestaat ten opzichte van andere zuren dan koolzuur en bij acidose een tekort aan alkali ten opzichte van andere zuren dan koolzuur. Bij hypothermie is deze onderscheiding van belang. In het bloed speelt de zogenaamde „buffer base” van SINGER en HASTINGS (1948) een belangrijke rol. Zij verstaan hieronder die fractie van de kationen in het bloed, die electrisch aequivalent

is aan de concentratie van buffer anionen, te weten eiwit- en bicarbonaat anionen. Het voornaamste eiwit anion is hier het Hb-HbO₂. Van de totale „base” in het bloed (150 m.aeq./ltr) komt 100 m.aeq./ltr van de kationen voor rekening van sterke anionen, bijvoorbeeld Cl⁻, de overblijvende 50 m.aeq./ltr voor rekening van de „buffer base”.

De onderlinge verdeling der „buffer base” is in 25—27 m.aeq./ltr. NaHCO₃ en 25—23 m.aeq./ltr HHbO₂-KHb weer te geven. Binnen de grens van 50 m.aeq./ltr is de verdeling tussen HCO₃⁻ en Hb-HbO₂ vrij sterk verschuifbaar. Het onderdeel HCO₃⁻ van de „buffer base” is in de kliniek bekend onder de naam „alkalireserve”, in wezen dus een misleidende naam; BRINKMAN (1957). De biochemie van de respiratie berust in belangrijke mate op deze „buffer base”: de opname van zuurstof in het bloed in de alveoli berust ten dele op de verschuiving in „buffer base”.

Bij overgang van Hb in het zuurdere HbO₂ wordt de opname van zuurstof bevorderd, terwijl omgekeerd door de zuurdere reactie van oxyhaemoglobine koolzuur uit de andere helft van de „buffer base” het HCO₃⁻ wordt verdreven. Bij deze uitwisseling speelt het enzym koolzuuranhydrase een belangrijke rol. In de weefsels heeft het omgekeerde plaats: bij de overgang van HbO₂ naar Hb, dus zuur naar minder zuur wordt de koolzuuropname bevorderd. Onder invloed van het koolzuuranhydrase vormt CO₂ met water H₂CO₃. Daar dit zuur sterker is dan gereduceerd haemoglobine treedt de reactie $H_2CO_3 + KHb = HHb + KHCO_3$ op. Een gedeelte van het in de cel gedissocieerde HCO₃⁻ verlaat de cel, waardoor K⁺ ionen vrijkomen. Nu treedt een Cl-shift op, waardoor het kalium wordt geneutraliseerd en NaHCO₃ in het plasma wordt gevormd.

Welke is nu de invloed van hypothermie op het gedeeltelijk door koolzuur-bicarbonaat bepaalde zuur-base evenwicht in het bloed? Naast SWAN en medewerkers (1953) wijdden BREWIN, GOULD, NASHAT en NEIL (1955) een belangrijke studie aan dit evenwicht onder de invloed van hypothermie. Reeds uit de twintiger jaren was uit vitro proeven bekend, dat bij lagere bloedtemperaturen het bloed meer koolzuur kon opnemen. Bij 10° C. daling in temperatuur neemt de oplosbaarheid van koolzuur in het bloed met 25% toe. Bij gelijkblijvende partiële koolzuurspanning zou men dus verwachten, dat door de hogere koolzuurconcentratie in het bloed de pH zou dalen. Dit blijkt echter niet het geval te zijn: de pH blijft constant. Uit deze waarneming valt te concluderen, dat de noemer in de formule van HENDERSON, — het HCO₃⁻ — moet zijn toegenomen, er dus een verschuiving in de „buffer

base” moet zijn opgetreden. Door de afkoeling is een verandering opgetreden in de ionisatie van het oxyhaemoglobine en wel in die zin, dat het HbO_2 minder sterk zuur reageert. Door deze verandering komt meer „buffer base” voor koolzuur ter beschikking: de pH blijft gelijk.

Zou deze vitro-proef ook bij de patiënt in hypothermie gelden, dan kunnen wij theoretisch een stijging van de „alkalireserve” verwachten. Dit nu zien wij zelden. Er moet dus nog een andere factor in het spel zijn.

BREWEN en medewerkers (1955) wijzen erop, dat hier voornamelijk melkzuur de oorzakelijke factor is. Er treedt dus een metabole acidose op. CRANSTON et al. (1955) menen echter, dat de bij hypothermie optredende acidose voornamelijk veroorzaakt wordt door de hogere CO_2 -concentratie in het bloed. Door hyperventilatie zou men deze acidose kunnen bestrijden. Het is vooral de met de hypothermie optredende acidose, die een belangrijke gevarenfactor vormt. Vanaf het begin van de toepassing van hypothermie in de kliniek is het advies om deze ongewenste acidose te bestrijden altijd geweest: hyperventilatie. Ondanks soms zeer krachtig hyperventileren bleef echter vaak acidose bestaan. Deze waarneming pleit voor de veronderstelling van BREWIN.

Hyperventilatie bij hypothermie lijkt dan ook niet rationeel, indien niet de oorzaak van de acidose bij de patiënt wordt opgespoord.

Welke zijn de gevaren verbonden aan hyperventilatie?

1. Door het met kracht verwijderen van het koolzuur, waardoor de alveolaire koolzuurspanning zeer lage waarden bereikt, zal veel HCO_3^- als CO_2 worden verloren in overeenstemming met de formule:

$$\text{H}^+ = k \frac{\text{CO}_2}{\text{HCO}_3^-}$$

De alkalireserve kan daardoor ongewenst lage waarden bereiken, zoals ook bij onze onder hypothermie geopereerde patiënten vaak is gebleken.

2. Bovendien wordt in de hypotherme toestand door de nier NaHCO_3 verloren, waardoor het mes aan twee kanten snijdt. Bij het zuur maken van de urine speelt het enzym carboanhydrase een belangrijke rol. Het katalyseert indirect de toevoer van waterstofionen uit de cellen der tubuli naar het ultrafiltraat, waardoor het in buffers aanwezige natrium en kalium door ionenuitwisseling wordt vrijgemaakt en door terugresorptie gedeeltelijk in het lichaam terugkeert. Onder de invloed van hypothermie neemt de werking van de koolzuuranhydrase af. De uitwisseling van zure tegen basische valenties in de tubuli vindt minder intensief plaats. Behalve het in

de hand werken van een renale acidose wordt op deze wijze natrium en kalium verloren. Om een parallel te trekken met een farmacologisch experiment: hypothermie heeft een DIAMOX-effect. Het is bekend, dat DIAMOX-acetazoolamide-, een specifieke carboanhydrase remmer is. Nu is door de tijdens hypothermie optredende tensiedaling en de daarmee gepaard gaande verminderde glomerulusfiltratie dit renaal bicarbonaatverlies niet van grote betekenis, toch blijft het een factor waarmee tijdens hypothermie operaties rekening moet worden gehouden.

Uit vrees voor de kans op ventrikelfibrilleren, die bij een lage pH aanzienlijk is, wordt door de anaesthesist over het algemeen krachtig geventileerd. Men moet dan echter rekening houden met een optredend bicarbonaat verlies.

Een sterke daling van de „alkalireserve” kan op zichzelf reeds gevaren met zich brengen, vooral tijdens de opwarmingsphase van de patiënt, als veel zure metabolieten in de circulatie komen. Hoe moet men dan het zuur-base evenwicht voor de patiënt tijdens hypothermie zo gunstig mogelijk maken?

Hiervoor is het noodzakelijk, dat zowel bij afkoelen als opwarmen van de patiënt regelmatig bepalingen worden verricht van pH en „alkalireserve” in het bloed. Uit de verkregen gegevens kan men de $p\text{CO}_2$ bij de betreffende lichaamstemperatuur berekenen en met behulp van het nomogram van SINGER en HASTINGS (1948) het totaal CO_2 bij die temperatuur bepalen.

BREWEN raadt aan om van het bloed van de te koelen patiënt van te voren een $\log p\text{CO}_2/\text{pH}$ grafiek ten opzichte van een serie koolzuurspanningen te maken. Door het in het verloop van afkoeling en opwarming bepalen van het totaal CO_2 kan men dan op eenvoudige wijze, door vergelijking, een onderscheid maken tussen een metabole en een respiratoire acidose. Wordt het totaal CO_2 lager gevonden dan de uitgangswaarde, dan bestaat een metabole acidose — dit is meestal het geval als het totaal CO_2 beneden de waarde van 50 vol% daalt — wordt het hoger gevonden, dan is een respiratoire acidose aanwezig. Slechts op deze wijze is het mogelijk de patiënt door geëigende maatregelen in zuur-base evenwicht te houden.

Welke zijn nu deze maatregelen?

De bestrijding van een respiratoire acidose is eenvoudig: toepassing van hyperventilatie. De compensatie van een metabole acidose is ge-

compliceerder. Logisch is intraveneuze toediening van bicarbonaat.

BREWIN en medewerkers (1955) geven een formule voor het bepalen van de toe te dienen corrigerende hoeveelheid natriumbicarbonaat. Voor de soms grote hoeveelheden per intraveneus druppelclysma toe te dienen NaHCO_3 moet het natrium en de extrabelasting met vocht als ongunstig beschouwd worden. Het gebruik van natrium lactaat komt bij hypothermie in het geheel niet in het geding, daar reeds een aanzienlijke hoeveelheid melkzuur in het bloed aanwezig is en het verbrandingsproduct van het lactaat nog een extra hoeveelheid melkzuur aan de reeds gestegen bloedspiegel zou toevoegen.

Een elegantere wijze van het bestrijden van metabole acidose zou zijn *voorkoming* hiervan. Nu bekend is, dat melkzuur vaak de oorzaak is van het ontstaan van metabole acidose zou het aanbeveling verdienen deze lactacidose te voorkomen. Behalve het feit, dat het hart tijdens de afsluiting van de circulatie onder anaerobe omstandigheden werkt en dus melkzuur produceert, hebben BREWIN, GOULD, NASHAT en NEIL (1955) in fraaie proeven aangetoond, dat vooral het verlaagde metabolisme van de lever onder invloed van koude, tezamen met de gevolgen van een verhoogde veneuze druk en anoxie tijdens de afsluiting van het hart, aansprakelijk moet worden gesteld voor een verhoogde melkzuurbloedspiegel. Zij bepaalden met behulp van de galactose-tolerantietest de leverfunctie bij hun proefdieren. Hoewel deze functie tijdens de afkoeling wel verminderde, was deze na het bereiken van de normale temperatuur weer op het niveau, dat vóór de afkoeling bestond. Heel anders was dit na afkoeling tezamen met een tien minuten durende afsluiting van de circulatie: de leverfunctie bleef na het bereiken van de normale lichaamstemperatuur op hetzelfde lage niveau als bij de laagst bereikte temperatuur van de afkoelingsprocedure. Microscopisch onderzoek van de lever bij deze dieren toonde het typische beeld van veneuze stuwung van de vena centralis met necrose van levercellen en bloedingen, dit in tegenstelling tot de levercoupe van de afgekoelde dieren bij wie geen afsluiting der grote vaten had plaats gevonden. Indien verhinderd werd, dat veneuze stuwung ontstond, door wegzuigen van het bloed in de vena cava inferior onder de ligatuur om de vena cava inferior, bleek de galactose-tolerantieproef na opwarmen normale waarden te bereiken en konden microscopisch in de lever geen afwijkingen worden vastgesteld. Opmerkelijk bij deze proeven was, dat grote hoeveelheden bloed, vaak $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ van het totale bloedvolume van de proefdieren uitmakend, konden worden afgezogen. Een zeker grote

moeilijkheid voor toepassing van deze methode bij de mens. Het via de vena femoralis weggezogen bloed werd via de arteria femoralis teruggepompt. Hierdoor ontstaat tijdens de afsluiting der circulatie een sterke vulling van het arteriele systeem met als gevolg stuwings in de door de vena cava superior gedraineerde gebieden. Door alternerend te zuigen in het gebied van de vena cava inferior en de vena cava superior kon de schade voor de organen tot een minimum beperkt worden. Met het afnemen van de veneuze congestie van de lever nam ook de ernst van de metabole acidose af. Ideaal zou dus zijn het optreden van metabole acidose te voorkomen door decongestie van de lever van de patiënten, die een hartoperatie onder hypothermie ondergaan, toe te passen. Verder onderzoek en aanpassing aan de kliniek lijkt hier gewenst.

ELECTROLYT- EN WATERHUISHOUDING.

KALIUM: Het kalium komt voornamelijk in de cel voor, in de erythrocyt tezamen met fosfaat en bicarbonaat als voornaamste anionen, en het haemoglobine, dat een gedeelte van het kalium bindt. Onder normale omstandigheden is zestig maal meer kalium in m.aeq./ltr in de intracellulaire ruimte aanwezig. Omgekeerd komt het natrium vooral in de extracellulaire ruimte voor. Lang heeft men gemeend dat de celwand ondoorgankelijk was voor Na^+ en K^+ . DARROW (1945) wees er echter op, dat belangrijke hoeveelheden kalium de cellen kunnen verlaten en weer binnendringen. Het vrijwel onbereikbaar zijn van de intracellulaire ruimte bij de levende mens voor de biochemicus maakt nauwkeurige studie van de electrolytenverschuivingen tussen extracellulaire- en intracellulaire ruimte zeer moeilijk. Het lage cellulaire natriumgehalte heeft men willen verklaren door het bestaan aan te nemen van een „natriumpomp”, die ervoor zou zorg dragen, dat de intracellulaire concentratie van dit ion laag blijft en dientengevolge de intracellulaire kaliumconcentratie hoog (CONWAY, 1951).

Vele andere theoretische verklaringen voor de differentiele verdeling van ionen over extra- en intracellulaire ruimten zijn naar voren gebracht. Het zou in het kader van dit proefschrift te ver voeren hierop nader in te gaan. Naast een dissertatie over de kaliumhuishouding (FRENKEL, 1953) is in Nederland onder meer door MOOK (1953), GROEN et al. (1953/54), BLOMHERT (1954), over dit onderwerp gepubliceerd. In de kliniek beoordelen wij de kaliumhuishouding naar de concentratie van het kalium in de extracellulaire vloeistof. BLOMHERT (1954) geeft

een schema voor de factoren, die van invloed zijn op de kaliumspiegel in het bloedplasma. Het kalium is vooral voor het hart een belangrijk mineraal. Een te hoge stijging van de kaliumspiegel in de extracellulaire vloeistof kan aanleiding zijn tot hartstilstand, maar ook een te laag kaliumgehalte kan hiertoe leiden. Onder normale omstandigheden schommelt het kaliumgehalte in het bloedplasma omstreeks 5 m.aeq./litr.

Welke is nu de invloed van hypothermie op de kaliumhuishouding? In een der eerste experimenten over de invloed van koude op de kaliumhuishouding (ELLIOT en CRIMSON, 1947) werd een stijging in de kaliumspiegel van het bloedplasma waargenomen. De in deze experimenten gebruikte proefdieren, ratten, rilden sterk ten gevolge van de afkoeling. Ook de hypercapnische, hypotherme honden van BIGELOW et al. (1950) toonden een stijging van de kaliumspiegel. MACKAY (1947) vond reeds een belangrijke invloed van de koolzuurconcentratie in het bloed op het kaliumgehalte van het serum. Een hoge koolzuurconcentratie had een sterke stijging in de kaliumspiegel tot gevolg. Het is vooral de werkgroep van SWAN (1953), die veel aandacht aan de kaliumhuishouding in hun experimenten wijdde. In hun eerste publicatie in 1953 over de fysiologische gevolgen van de hypothermie en afsluiting van het hart op de kaliumhuishouding, beschrijven zij de resultaten van hun experimenten. Zowel bij gehyperventileerde als gehypoventileerde honden vonden zij tijdens de afkoeling en het opwarmen dalende serum-kalium waarden. Indien geen afsluiting van de circulatie plaats vond, daalde het kaliumgehalte gemiddeld met 40% van de contrôlewaarde bij normale lichaamstemperatuur. Werd tevens de circulatie afgesloten dan steeg twee minuten na de afsluiting bij de meeste proefdieren de kaliumspiegel tot waarden boven de uitgangswaarde bij normale temperatuur, een gevolg van het vrijkomen van kalium uit de cel onder invloed van de, met de afsluiting optredende, anoxie van de hartspier.

Hun waarnemingen werden later door andere onderzoekers bevestigd (ROSS 1954, DELORME 1955, BOERÉ 1956). Ook bij onze onder hypothermie geopereerde patiënten werd een daling in de plasmakaliumspiegel waargenomen.

Voor dit verdwijnen van kalium uit de extra-cellulaire vloeistof zijn allerlei oorzaken aangevoerd:

1. *Verdwijnen via de nier.*

Bij het verwijderen van de zure metaboliëten tijdens een toestand van metabole acidose, zoals bij hypothermie vaak voorkomt, zou het kalium

gebruikt worden, daar het lichaam tracht het bloedvolume constant te houden door retineren van natrium en water. Zoals op blz. 81 is uiteengezet treedt bovendien de normale uitwisseling van H^+ voor Na^+ en K^+ niet, of onvolledig plaats door het Diamox effect van de hypothermie.

SWAN en medewerkers (1953) toonden echter aan, dat geen verhoogde kaliumuitscheiding in de urine optrad. Ook bij onze patiënten bleek dat niet het geval te zijn.

2. *Verdwijnen in de cel.*

Een kalium "shift" van extra-cellulair naar intra-cellulair vocht is moeilijk vast te stellen, zeker onder de gecompliceerde omstandigheden van de hypothermie.

DARROW (1956) wees onlangs op het verband tussen acidose en alkalose en kaliumspiegel bij normale lichaamstemperatuur. Alkalose veroorzaakt een verschuiving van kalium van de extra-cellulaire ruimte naar de intra-cellulaire. Acidose daarentegen zou de overgang van kalium naar de intra-cellulaire ruimte vertragen. Indien deze waarneming ook tijdens hypothermie zou gelden, dan zou men een hoge serumkaliumspiegel verwachten, daar meestal acidose bestaat tijdens afkoeling.

3. *Samenhang met de leverstofwisseling.*

De proeven van MACKAY (1947) met normale katten en met katten bij wie de lever was verwijderd, toonde een mogelijke samenhang met de leverfunctie aan. Na inademen van een koolzuurrijk mengsel steeg het kaliumgehalte in het serum bij de normale kat, deze reactie bleef bij het geëviscereerde proefdier uit. In hoeverre de hypercapnie hier tevens invloed had, is moeilijk uit te maken.

4. *Samenhang met de glucosestofwisseling.*

Bij de vorming van glycogeen is het kalium nauw betrokken, een waarneming bekend uit de bij het coma diabeticum in het bloed optredende biochemische veranderingen. Dat bij de lage temperaturen van de hypothermie nog glycogeen vorming optreedt, lijkt onwaarschijnlijk. Met zekerheid is hierover niets bekend.

5. *Samenhang met het koolzuurgehalte van het bloed.*

SWAN et al. (1953) konden geen positieve correlatie vinden tussen het koolzuurgehalte van het bloed en het serum kaliumgehalte.

Zowel gehyper- als gehypoventileerde honden toonden een daling van de serum kalium spiegel tijdens afkoeling. Zij wijten dit aan het geringe aantal experimenten.

Belangrijk was evenwel hun waarneming, dat ook niet gekoelde, gehyperventileerde honden een daling van het serum kaliumgehalte toonden. Een verband tussen bloed-pH en serum kaliumspiegel lijkt hun waarschijnlijk. BOERÉ (1956) vond een significant positief verband tussen pCO_2 en kaliumgehalte van het plasma bij veertien onder hypothermie geopereerde patiënten.

Hoewel nog veel werk nodig zal zijn naar de oorzaak van het dalende extra-cellulaire kalium tijdens operaties onder hypothermie, is het een ervaringsfeit, dat een lage kaliumspiegel een gunstige factor is bij op deze wijze uitgevoerde ingrepen. Een hoog extra-cellulair kaliumgehalte verhoogt de kans op ventrikelfibrilleren, eventueel gevolgd door hartstilstand. De mogelijke samenhang van het kaliumgehalte van het plasma met de in het electrocardiogram waarneembare veranderingen wordt in de desbetreffende paragraaf aan de orde gesteld (blz. 93).

Van de invloed van hypothermie op de overige electrolyten is weinig bekend.

NATRIUM: Dit ion komt normaliter hoofdzakelijk in de extra-cellulaire vloeistof voor. Onder bepaalde omstandigheden: acidose, anoxie, etc. vindt een uitwisseling van het extra-cellulaire natrium tegen het intra-cellulaire kalium plaats. De normale serumspiegel van het natrium schommelt tussen 134 en 144 m.aeq./litr (ELKINTON, DANOWSKI, 1955).

SWAN (1953) bestudeerde de natriumserumspiegel in zijn dierexperimenten en vond geen invloed van hypothermie op het natriumgehalte van het serum. BOERÉ (1956) vond ook bij de mens slechts geringe fluctuaties.

CALCIUM: De spiegel van het geïoniseerde calcium in het serum, die onder normale omstandigheden schommelt tussen 9.6 en 11.6 mgr% (ELKINTON, DANOWSKI, 1955) is sterk afhankelijk van de zuurgraad van het bloed. Een dalende pH heeft een vermeerderde ionisatie tot gevolg, een stijgende pH een verminderde ionisatie. Vooral een afnemende ionisatie vergroot de kans op het optreden van tetanie. ENGEL et al. (1949) wezen op het verband tussen kalium en calcium. Patiënten met

een lage serumcalciumspiegel kregen geen tetanie indien ook het serum kaliumgehalte laag was, zodra echter het serum kalium gehalte normale waarden bereikte, werd de latente tetanie manifest.

Het calcium heeft een belangrijke invloed op het hart. Een tekort aan calcium leidt tot hartstilstand in diastole, een te hoge calciumspiegel tot hartstilstand in systole. Het ion werkt dus op het hart antagonistisch ten opzichte van het kalium. Dat ook het serum calcium belangrijke wijzigingen kan ondergaan onder invloed van hypothermie lijkt waarschijnlijk. Weinig is hierover evenwel bekend.

ELLIOT en CRIMSON (1947) vonden in hun experimenten met afgekoelde ratten naast een stijging van het kalium- ook een stijging in het calcium gehalte van het serum. BIGELOW et al. (1950) constateerden bij hun hypercapnische, afgekoelde honden eveneens een stijging in de calciumspiegel. SWAN (1953) afgaand op het antagonistische effect van calcium en kalium op het hart, kon, na het opwekken van hartstilstand met overmaat kalium in het coronairsysteem, met calciumchloride de hartfunctie doen hervatten. Het is dus waarschijnlijk, dat hetzelfde antagonisme tussen kalium en calcium op de hartspeer, dat bij normale lichaamstemperatuur bestaat, ook bij lagere lichaamstemperatuur aanwezig is. Op de invloed, die het geven van citraatbloed op het calciumgehalte kan hebben, kom ik terug in de paragraaf over bloedtransfusie tijdens operaties onder hypothermie.

Verder onderzoek naar het gedrag van de calcium-serumspiegel tijdens hypothermie lijkt gewenst.

ANIONEN: Over het gedrag der anionen tijdens hypothermie is zeer weinig bekend. Wel vond SWAN (1953) zowel in de plasma-chloor als in de serum-phosphor spiegel veranderingen. Gehypoventileerde honden toonden tot het ogenblik van afsluiting der circulatie geen verandering in de plasma-chloorspiegel vergeleken met gehyperventileerde, afgekoelde honden. Direct na de afsluiting trad evenwel een duidelijk verschil op. De gehypoventileerde groep toonde een duidelijke stijging in het plasma-chloorgehalte. SWAN meent, dat een verschuiving van intracellulair aanwezig chloor naar de extra-cellulaire vloeistof, voor deze waarneming, de meest plausibele verklaring is.

Ook vond hij bij negen van de tien afgekoelde honden een daling in het serum-phosphorgehalte. Al of niet afsluiten van de circulatie liet geen verschil zien. Gezien de, met de dalende serum-phosphorspiegel, optredende daling in het serum-kaliumgehalte meent SWAN, dat een verschuiving van extra-cellulaire naar intracellulaire ruimte gelijk-

tijdig met een stoornis in de koolhydraatstofwisseling hiervoor aansprakelijk is.

HET EXTRA-CELLULAIR VOCHT:

Het bepalen van de haematocriet kan ons een indruk verschaffen over het bloedvolume. Onder normale omstandigheden schommelt de haematocriet tussen 41 en 47 %. Vele factoren zijn van invloed op de haematocriet, om enkele te noemen: dehydratie, vochtretentie, polyglobulie. Ook hypothermie heeft een duidelijke invloed. In 1950 deelden HEGNAUER, SHRIBER en HATERIUS mede, dat afkoeling, in het dier-experiment, invloed had op de haematocriet. Bij een lichaamstemperatuur van 25° C. was de haematocriet gemiddeld met 32 % toegenomen, bij 20° C. met 40 %. Ook PENROD (1951) vond een stijging der haematocriet. SWAN (1953) constateerde eveneens een vermindering van het plasmavolume bij het merendeel van zijn proefdieren. Ook zonder afkoeling, echter wel met hyperventilatie, vond hij een toename in de haematocriet. De onbetrouwbaarheid van de bepaling van het plasmavolume met de haematocriet kwam echter duidelijk aan het licht bij bepaling van dit plasmavolume uit eiwit- en kleurstofconcentratie (T 1824, Evans blue) in het plasma. Er werd nauwelijks een verandering van het plasmavolume gevonden. De discrepantie tussen deze bepaling van het plasmavolume en die berekend uit de haematocriet, kan volgens SWAN mogelijk gelegen zijn in het vrijkomen van erythrocyten uit de milt. ROSS (1954) vond evenwel bij vijf honden bij wie de milt was verwijderd ook een gelijkwaardige stijging der haematocriet. Miltcontractie kan dus niet de verklaring van dit phenomeen zijn. Of de verminderde binding van base aan het intra-cellulaire eiwit tengevolge van de afkoeling met een osmotische verschuiving van water naar de cel als gevolg, hiervoor verantwoordelijk kan worden gesteld, is slechts een hypothese. Duidelijk is de waargenomen toeneming der haematocriet nog niet.

BLOEDSTOLLINGSMECHANISME:

Reeds bij hypotherme zuigelingen was opgemerkt, dat deze kinderen een opvallend versterkte bloedingsneiging vertoonden. ROSS (1954) vond in zijn experimenten met afgekoelde honden een vrijwel lineaire toename der stollingstijd met afnemende temperatuur. Bij 25° C. bedroeg de stollingstijd bij zijn proefdieren gemiddeld 12—15 minuten tegen 4 minuten bij normale lichaamstemperatuur.

Plaatsing van het bloed van deze dieren in een waterbad van 38° C. normaliseerde de stollingstijd weer. Ross meent hierin een aanwijzing gevonden te hebben, dat de verlengde stollingstijd het directe gevolg is van het fysisch effect van koude en niet van het vrijkomen van heparine-achtige stoffen ten gevolge van de afkoeling.

SIRCAR (1954) vond behalve een verlengde stollings- ook een verlengde bloedingstijd bij hypotherme honden.

In ons land worden door LOELIGER (1957) onderzoeken ingesteld naar het stollingsmechanisme van het bloed tijdens hypothermie. Hij vond duidelijke afwijkingen in het thrombelastogram tijdens afkoeling.

Dat deze verminderde stolbaarheid van het bloed een nadeel is van de toepassing van hypothermie in de chirurgie, is duidelijk. Door de met de afkoeling optredende vasoconstrictie zijn de bloedingen bij het openen van de thorax gering, bij opwarmen kunnen evenwel ernstige, vrijwel niet te stelpen bloedingen optreden. De verminderde stolbaarheid van het bloed draagt dan nog tot deze ongewenste complicatie bij. Nauwgezette chirurgische bloedstelping van de doorsneden thoraxlagen is dan ook noodzakelijk.

BLOEDDRUK: a. Arterieel.

De bloeddruk, waarvan de normale waarden voldoende bekend verondersteld mogen worden, ondervindt een duidelijke invloed van de hypothermie. Ross (1954) vond bij zijn pervasculair afgekoelde proefdieren in het begin van de hypothermie een normaal blijvende, soms iets stijgende tensie. Bij verder gaande koeling trad een geleidelijke daling in de tensie op. Uitgaande van een praeparaatieve systolische waarde van 150—130 mm Hg werd bij de laagst bereikte temperatuur vaak een systolische bloeddruk van 80—70 mm Hg vastgesteld. Indien pols en temperatuur gedurende enige tijd gestabiliseerd waren, trad vaak een lichte stijging in de bloeddruk op. Dit verschijnsel was ook reeds door BIGELOW, CALLAGHAN en HOPPS in 1950 beschreven. BLAIR, SWAN en BLOUNT (1956) gaven een verslag van hun studie over cardiovasculaire veranderingen gedurende afkoeling en opwarming van patiënten, die operaties met afsluiting van het hart ondergingen. Zij vonden, dat de bloeddruk de laagste waarde bereikte dertig minuten na het bereiken van de laagste sigmoidtemperatuur. De bloeddruk kon noch auscultatoir, noch palpatoir gemeten worden bij het bereiken van bepaalde, individueel verschillende lichaamstemperaturen. Op het ogenblik van

het „klinisch verdwijnen” der bloeddruk bleek deze bij directe drukmeting volkomen adaequaat te zijn. Zij menen, dat stijfheid der arteriën ten gevolge van het doorstromende koude bloed verantwoordelijk is voor dit phenomeen. Tijdens de afsluiting van het hart daalde de tensie tot nul, om na het wederom herstellen van de circulatie een duidelijke “overshoot” te vertonen. Door het niet meetbaar zijn van de tensie tijdens hypothermie met behulp van de bij normale lichaamstemperatuur gebruikelijke instrumenten, is het noodzakelijk intra-arteriële drukmeting toe te passen, wil men zich blijven oriënteren over de bloeddruk.

BLOEDDRUK: *b. veneus.*

De veneuze druk wordt grotendeels bepaald door: 1. de “venous return”. 2. de capaciteit van het veneuze systeem. 3. het vermogen van het rechter hart om het toegevoerde bloed te verwerken. Normaliter stijgt de veneuze druk in rust niet boven 100 mm water. Anaesthesie met positieve drukbeademing heeft op zichzelf reeds een duidelijke invloed op de veneuze druk door een ongunstige beïnvloeding van het vermogen van het rechter hart om bloed aan te zuigen.

Hypothermie, waarbij vaak gehyperventileerd wordt, maakt de toestand nog ongunstiger. Over het algemeen vindt men dan ook een stijging van de veneuze druk tijdens hypothermie (BIGELOW 1954, BREWIN 1955, BLAIR 1956). Over het verband tussen veneuze stuwung en leverfunctie werd reeds gesproken in de paragraaf over zuur-base evenwicht (blz. 79). Uit de experimenten van BREWIN is wel duidelijk gebleken, dat de sterk verhoogde veneuze druk tijdens de afsluiting van het hart een ongunstige factor vormt bij toepassing van hypothermie. Ook bij onze patiënten zagen wij vaak een stijging van de veneuze druk. Het handhaven van een normale veneuze druk zou, gezien de experimenten van BREWIN (1955), aanbeveling verdienen.

HARTMINUUTVOLUME.

Het hartminuutvolume bij normale lichaamstemperatuur kan worden berekend met de formule van FICK: $CO = \frac{O}{A-V}$, waarin CO het hartminutenvolume voorstelt, O de zuurstofopname in een gegeven tijdsafstand, A de arteriële en V de veneuze zuurstofverzadiging in volume%.

Afkoeling van het organisme heeft een duidelijk effect op het hartminutenvolume bij proefdieren. ROSS (1954) vond tijdens afkoeling een lineaire afname van het minuutvolume met de temperatuur. Bij 25° C. bedroeg het nog slechts de helft van dat bij normale lichaamstemperatuur. BLAIR, MONTGOMERY en SWAN (1956) vonden een lineaire, positieve correlatie tussen totale zuurstofopname en hartminutenvolume bij hun proefdieren tijdens de afkoeling. De circulatie reageert dus adequaat op de verminderde vraag naar zuurstof van het organisme. Bij opwarmen bleek echter, dat het lineaire verband tussen zuurstofopname en minuutvolume was verbroken.

De "output" steeg minder dan de zuurstofconsumptie. Er ontstond bij hun proefdieren een toestand van collaps, terwijl het arterioveneuzes verval sterk toenam. Zij menen, dat dit fenomeen voor rekening komt van een ernstige afnemende in het effectief circulerend bloedvolume of van myocardinsufficiëntie. EDWARDS et al. (1954) menen, dat een gedeeltelijk verlies van de mogelijkheid van het hart energie om te zetten in nuttig werk, voor de daling van het minuutvolume tijdens opwarmen verantwoordelijk is.

Al deze experimenten, die moeilijk op de mens tijdens hypothermie kunnen worden toegepast, richten onze aandacht op het gevaar voor decompensatie, dat vooral bij opwarmen aanwezig is.

RESPIRATIE:

Bij normale lichaamstemperatuur heeft elke leeftijdsgroep, althans bij kinderen, zijn eigen respiratiefrequentie, variërend van de zeer snelle frequentie, 55/min, bij de neonatus tot ongeveer 25/min. bij de zesjarige.

Alle onderzoekers in het onderwerp hypothermie vonden een afnemende ademhalingsfrequentie in het verloop van de afkoeling. BOEREMA et al. (1951) vonden een afnemende frequentie en diepte van de ademhaling bij hun arterio-veneus afgekoelde proefdieren. De spontane respiratie stopte bij temperaturen variërend tussen 28° C. en lager.

Of hier het afgekoelde bloed zelf invloed heeft op de medulla, met staken van de normale impulsen van het ademhalingscentrum als gevolg, is een nog onbeantwoorde vraag.

Vanzelfsprekend heeft ook het gebruikte anaestheticum invloed. Bij met ether genarcotiseerde proefdieren was "controlled respiration" niet noodzakelijk, daarentegen wel bij barbituraten-anaesthesie (HEGNAUER,

SHRIBER, HATERIUS, 1950). Bij hun met ether genarcotiseerde, hypotherme honden, trad hartstilstand eerder op dan stilstand der spontane ademhaling. Ook CALLAGHAN en medewerkers (1954) wijzen op het gunstige effect van ether anaesthesie tijdens hypothermie. Toch zal bij toepassing van hypothermie op de mens kunstmatige ventilatie noodzakelijk zijn om de gevaren opleverende acidose, in dit geval respiratoire door hypoventilatie, te voorkomen.

ELECTROCARDIOGRAM.

Het electrocardiogram ondergaat duidelijke veranderingen tengevolge van de afkoeling van het organisme. In vele van de publicaties over de in het dierexperiment toegepaste hypothermie worden enige regels gewijd aan de waargenomen veranderingen in het electrocardiogram. (CRISMON 1944, BIGELOW et al. 1950, BOEREMA et al. 1951, ROSS 1954). WAYBURN (1947) beschreef zijn observaties bij zes piloten, die tijdens de tweede wereldoorlog in de Noordzee waren verongelukt. Hij vond bij enkele van hen, vooral zij, die gedurende lange tijd in het koude zeewater hadden gelegen, een verlengd PR-interval en soms atriumfibrilleren op het electrocardiogram. In 1953 publiceerden CAPRETTI en medewerkers over het gedrag van het electrocardiogram tijdens toepassing van hypothermie op de mens. Terwijl onlangs HICKS, MCCORD en BLOUNT (1956) en FLEMING en MUIR (1957) hun ervaringen mededeelden over de in het electrocardiogram optredende veranderingen. Uit het werk van FLEMING en MUIR (1957), die de electrocardiografische veranderingen beschrijven bij negen en twintig patiënten, is wel gebleken, dat deze veranderingen niet identiek zijn aan de bij dieren onder hypothermie opgemerkte wijzigingen. In het dierexperiment zag men een progressieve afnemende hartfrequentie bij dalende temperatuur. De tevens optredende veranderingen in de geleiding kwamen tot uiting in een verlenging van PR-, QRS- en ST-interval.

Vaak ontstond een nodaal rytme of atrium-asystole. Bij daling van de temperatuur onder 28° C. traden ectopische rytmen en hartbloc niet zelden op. Het optreden van een "current of injury" op de overgang QRS—ST bleek vaak een voorbode te zijn van ventrikelfibrilleren. In navolging van WILSON (1933) spreekt men van "current of injury", indien een elevatie van het RS—T segment optreedt. Bij de toepassing van hypothermie bij de mens treden veranderingen op in hartfrequentie, geleiding en rytme.

De hartfrequentie neemt vrijwel lineair met de temperatuur af, meestal treedt bij het begin van de afkoeling een snellere daling in de frequentie op dan later. Vaak wordt bij een lichaamstemperatuur van 28° C. gemiddeld een frequentie genoteerd van 55/min. tegen 125/min. bij de inleiding der anaesthesie. Dat de afkoeling hier een direct effect heeft op de "pacemaker" wordt waarschijnlijk uit de experimenten van BURTON en EDHOLM (1955), die de tijdens hypothermie optredende bradycardie noch met atropine, noch met doorsnijding van de nervus vagus, tot verdwijnen konden brengen. Behalve een depressieve werking van koude op de rhytmiek van de impulsvorming zal waarschijnlijk ook de verlaagde stofwisseling tot de frequentiedaling bijdragen (HICKS et al. 1956). Onder invloed van hypothermie treden ook duidelijke veranderingen in de *geleiding* op. De boezem-ventrikel geleidingstijd wordt langer en wel meestal lineair met de afname in temperatuur; het QRS-complex wordt breder, de QT-afstand langer. De toeneming van het PR-interval houdt waarschijnlijk verband met de optredende bradycardie en is als zodanig niet typisch voor hypothermie, de verbreding van het QRS-complex wordt ook wel bij hartoperaties bij normale lichaamstemperatuur gezien en is dus niet karakteristiek voor het hypothermie-electrocardiogram. Wel karakteristiek daarentegen is de progressieve verlenging van het QT-interval. Dat hier niet alleen een met de dalende hartfrequentie evenredige toeneming van het QT-interval in het spel is, blijkt, indien de QT-tijd met de formule van BAZETT (1920) op hartfrequentie wordt gecorrigeerd. De dan gevonden QTc-tijd neemt namelijk eveneens toe met dalende temperatuur. HICKS en medewerkers (1956) stellen hiervoor een toenemende constante in de formule van BAZETT verantwoordelijk. RAHMAN et al. (1954) menen op grond van hun experimenten, waarbij zij afkoeling van de voorste thoraxwand bij mensen toepasten, dat een verlangzaamde repolarisatie van het gekoelde epicardiale oppervlak van het hart de oorzakelijke factor is voor de in het electrocardiogram waarneembare verandering.

Nu is het al geruime tijd in de kliniek bekend, dat veranderingen in de electrolyt-samenstelling van het bloed, wijzigingen geven in het electrocardiogram. Zo kan een hypokaliaemie een brede, vlakke T-top en een verlenging van het QT-interval geven. Een hyperkaliaemie kan daarentegen een hoge, spitse T-top, verbreding van het QRS-complex en daling van het ST-segment geven. Het zou mogelijk zijn, dat ook de tijdens de hypothermie optredende hypokaliaemie de QT-veranderingen kan verklaren. In tegenspraak met deze veronderstelling is echter

het feit, dat ook BIGELOW en medewerkers (1950) een verlenging van het QT-interval constateerden, terwijl zij juist hoge serum-kalium waarden bij hun proefdieren vonden.

Evenals HICKS (1956) vond ook ik vaak hoge T-toppen in de electrocardiogrammen van de onder hypothermie geopereerde patiënten, ondanks de dan bestaande hypokaliaemie. Dat alleen het kaliumgehalte invloed zou hebben op de geconstateerde verlenging der QT-tijd lijkt dan ook niet waarschijnlijk.

Veranderingen in *rhytme* treden vaak op tijdens de toepassing van hypothermie. HICKS (1956) constateerde bij de helft van zijn patiënten het optreden van atriumfibrilleren na een voorafgaand *rhytme* uitgaand van een ectopische focus in het atrium. Het optreden van een "wandering pacemaker" gaat dan ook vaak aan atriumfibrilleren vooraf. Deze "wandering pacemaker" ziet men echter ook frequent tijdens valvotomieën bij normale lichaamstemperatuur. Als zodanig is het waarnemen van deze ectopische prikkelvorming in het electrocardiogram dan ook niet karakteristiek voor het electrocardiogram tijdens hypothermie.

FLEMING en MUIR (1957) deden de interessante waarneming, dat de mortaliteit bij hun afgekoelde patiënten aanzienlijk lager was, indien atriumfibrilleren optrad, dan indien een sinusrhytme bleef bestaan. Zij beschouwen het optreden van deze rhytmestoornis dan ook als een prognostisch gunstig teken. Opmerkelijk is, dat atriumfibrilleren bij hypothermie in het dierexperiment zelden optreedt. Het zou dan ook een karakteristiek kenmerk van op de mens toegepaste hypothermie kunnen zijn.

Het optreden van een "*current of injury*" op de overgang QRS—ST is een zeer typisch, evenwel ongunstig teken in het hypothermie-electrocardiogram. Vrijwel altijd is dit een waarschuwing voor dreigend ventrikelfibrilleren. COVINO en HEGNAUER (1955) toonden aan, dat er een vaste relatie bestond tussen het waarnemen van een "*current of injury*" in het electrocardiogram en de zuurgraad van het bloed. Bij een lage pH treedt het fenomeen op. Verhoogt men de pH bij normale lichaamstemperatuur dan verdwijnt de "*current of injury*" uit het electrocardiogram, daarentegen is dit niet het geval bij een verlaagde lichaamstemperatuur.

Typische kenmerken van hypothermie in het electrocardiogram zijn:

1. Verlenging van het QTc-interval.
2. Optreden van atriumfibrilleren.
3. Eventueel optreden van een "*current of injury*".

Op verschillende wijzen kan men daling van de lichaamstemperatuur bewerkstelligen.

We onderscheiden:

1. Oppervlaktekoeling;
 - a. in een waterbad;
 - b. met koude lucht;
 - c. met een koelmatras.
2. Bloedstroomkoeling;
 - a. veno-veneus;
 - b. arterio-veneus;
 - c. veno-arterieel.
3. Pharmacodynamisch.

1. *Oppervlaktekoeling.*

De oppervlaktekoeling met behulp van koud water in een bad werd door BIGELOW (1950) gebruikt. Ook SWAN (1953) past deze methode toe. Het is een eenvoudige en weinig kostbare wijze van koeling. Voor de convectieafkoeling met koude lucht ontwierpen ADAMS-RAY en medewerkers (1955) een kostbaar apparaat, dat tevens als operatietafel kan worden gebruikt, de AUTO HYPOTHERM.

CIOCATTO en CATTANEO (1953) gebruiken een rubbermatras, waarin de patiënt wordt gewikkeld. Door het pompen van koud water door de secties van de matras kan in 30—40 minuten een lichaamstemperatuur van 27° C. worden bereikt.

Voor het opwarmen van de patiënt gebruiken zij water met een temperatuur van 60° C. BAILY en medewerkers (1954) maken gebruik van een rubbermatras met spiralen, waarin pakij als koelmedium wordt aangebracht.

RIPSTEIN (1954) wijst op de noodzaak van een diepe narcose en langdurige applicatie van koude om het optreden van rillen te voorkomen. Hij gebruikt naast de afkoeling met een alcoholmatras chloorpromazine-Largactil-intraveneus toegediend, wegens het potentierend effect van dit pharmacon op het toegediende algemene narcoticum. Een temperatuur van 26.6° C. werd over het algemeen in een tijdsbestek van 15—45 minuten bereikt. Hij opereerde drie patiënten op deze wijze, allen overleden. Gezien deze ervaring poneert RIPSTEIN dan ook: "Cardiac Surgery under hypothermia should be attempted only in desperate cases of

patients with no chance of survival without operation and in whom operation is not feasible without the help of this technique”.

Ook BIGELOW en medewerkers (1954) adviseren een combinatie van oppervlaktekoeling en “lytic cocktail”.

Gezien de slechte ervaringen van RIPSTEIN (1954) met de combinatie van oppervlaktekoeling en pharmaco-dynamische koeling lijkt het niet wenselijk deze gecombineerde methode toe te passen.

Het grote bezwaar van de oppervlaktekoeling is, dat niet van tevoren kan worden voorspeld hoever de temperatuur nog verder zal dalen na beëindiging der afkoeling. Vaak ontstaat namelijk nog een belangrijke verdere daling in lichaamstemperatuur, waardoor gevaarlijk lage temperaturen kunnen worden bereikt. Een simultaan registreren van oesophagus- en rectumtemperatuur kan echter wel aanwijzingen geven over deze verdere temperatuursdaling, zoals bij de bespreking van de in de Groninger Chirurgische Kliniek gebruikelijke methode van afkoeling naar voren zal worden gebracht. Het is deze neiging tot verder dalen van de lichaamstemperatuur na verwijdering van de patiënt uit de koude omgeving en de noodzaak van een diepe narcose, die onderzoekers deed uitzien naar een andere wijze van koeling.

2. *Bloedstroomkoeling.*

BOEREMA (1951) paste directe koeling van het bloed toe in zijn experimenten. Het bloed dient dan tijdelijk het lichaam te verlaten om in een koude omgeving te worden gebracht. Hij gebruikte hiervoor een arterio-veneuze “by-pass” waarin een koelspiraal was opgenomen. DELORME (1952) en ROSS (1954) pasten veno-veneuze koeling toe. Het bloed wordt bij deze wijze van „centrale koeling” via de vena cava superior afgezogen en door een pomp teruggeperst naar de vena saphena magna. HOMAN VAN DER HEIDE (1956) gaf in een voordracht over hypothermie voor de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie nog de veno-arteriele wijze van koeling aan. Bij deze methode, waarvoor evenals bij de veno-veneuze techniek een pomp nodig is, stroomt het koude bloed niet rechtstreeks door het hart. Het hart wordt in dit geval dus het laatst gekoeld.

De *voordelen* van de bloedstroomkoeling zijn:

1. Nauwkeuriger contrôle over de snelheid en diepte van de koeling.
2. De koeling kan beginnen indien de thorax geopend is. De chirurg kan eerst de gestelde diagnose verifiëren en al of niet tot toepassing van hypothermie besluiten.

3. Het opwarmen van de patiënt kan sneller plaats vinden, hetgeen ook bij het optreden van onregelmatigheden in het hartrhytme van belang kan zijn.

4. Het niet noodzakelijk zijn van een diepe narcose.

Nadelen van deze methode zijn:

1. Het maken van een tijdelijke arterio-veneuze fistel bij de arterio-veneuze en beschadiging van grote arterien, zowel bij arterio-veneuze als bij veno-arteriele koeling.

2. Het optreden van een sterke bloeddrukval bij arterio-veneuze en veno-arteriele koeling.

3. Het vaak optreden van geleidingsstoornissen bij snelle koeling.

4. De noodzaak om heparine te gebruiken.

3. *Pharmaco-dynamische koeling.*

De toepassing van pharmaco-dynamische koeling, de zogenaamde "Hibernation artificielle" zoals aangegeven door LABORIT en HUGUENARD (1951) is voor afkoeling van een patiënt, bij wie het hart gedurende een operatie tijdelijk moet worden afgesloten, niet bruikbaar. De, met behulp van een mengsel van ganglioplegica, verkregen daling in de lichaamstemperatuur is niet van dien aard, dat afsluiting van het hart veilig kan worden uitgevoerd. Meestal wordt slechts een temperatuursdaling tot 35° C. verkregen.

In het kader van de bij de valvoplastiek volgens SWAN noodzakelijke hypothermie is het niet nuttig verder op de pharmaco-dynamische koeling in te gaan.

Of men immersie hypothermie of bloedstroomkoeling zal toepassen, hangt van verschillende factoren af, waaronder de verwikkeldheid van de „centrale koeling" een nadeel vormt voor deze techniek. In de Groninger Chirurgische Universiteitskliniek wordt afkoeling in een waterbad toegepast. Hiermee zijn goede ervaringen verkregen.

COMPLICATIES VAN DE HYPOTHERMIE.

Het is duidelijk geworden, dat afkoeling van het organisme niet zonder, soms levensbedreigende reacties, kan plaats vinden. Een van de grootste gevaren, die de patiënt tijdens hypothermie bedreigt, is het optreden van *ventrikelfibrilleren*. Verder dienen decompensatie, bloeding, shock en vetnecrose als bijkomende gevaren beschouwd te worden. Dat neurologische schade veroorzaakt kan worden door te langdurige

afsluiting van het hart kan niet als een complicatie van de hypothermie, sensu strictiori, worden beschouwd.

Ventrikelfibrilleren.

Reeds bij de experimenten van BIGELOW (1950) was gebleken, dat het koude hart gevoeliger was voor het optreden van fibrilleren dan het warme. Atriumfibrilleren is een onschuldige complicatie, zoals door FLEMING en MUIR (1957) werd aangetoond. Geheel anders is het gesteld met het ventrikelfibrilleren. Vooral lichaamstemperaturen onder 25° C. zijn in het dierexperiment gevaarlijk gebleken. Alleen al het aanraken van het hart heeft dan vaak ventrikelfibrilleren tot gevolg. Opvallend is ook, dat defibrilleren van het koude hart veel minder vaak met succes wordt bekroond, dan dat bij normale lichaamstemperatuur het geval is. Dat niet alleen de lichaamstemperatuur invloed heeft op het meer of minder snel optreden van ventrikelfibrilleren was al duidelijk geworden uit de experimenten van HOFF en STANSFIELD (1949).

Zij vonden, dat reeds locale koeling van een gedeelte van de ventrikels bij honden, het hart gevoeliger maakte voor fibrilleren. Later ontstaan verschillende theoriën, die de verhoogde gevoeligheid van het afgekoelde hart voor ventrikelfibrilleren trachten te verklaren. HEGNAUER, SHRIBER en HATERIUS meenden in 1950 dat hypoxie, tezamen met hypotensie en verhoogde viscositeit van het bloed verantwoordelijk gesteld moest worden voor het optreden van ventrikelfibrilleren tijdens hypothermie.

Tijdens deze experimenten waren echter hartcatheters in de ventrikels aangebracht. Later (HEGNAUER et al., 1951) bleek, dat zonder catheters veel minder vaak ventrikelfibrilleren optrad. PENROD (1951) wees op het feit, dat het arterioveneus verval in het kransvatensysteem gelijk blijft tot een lichaamstemperatuur van 20° C. Hoewel de arteriele druk en dus ook de druk in de arteriae coronariae laag is bij deze temperatuur, blijkt de hartspier een opmerkelijk vermogen te bezitten zuurstof aan het bloed te onttrekken. Ook DELORME (1955) vond een normaal arterioveneus verval in het coronairsysteem. Het arteriele zuurstofgehalte bedroeg bij 25° C. 20.2 ml O₂/100 ml bloed, het zuurstofgehalte van het bloed in de sinus coronarius 7.3 ml O₂/100 ml bloed. Ook bij een lichaamstemperatuur van 37.5° C. bedraagt het arterioveneuze zuurstofverval in het coronairsysteem 13—15 ml O₂/100 ml bloed. Dat anoxie verantwoordelijk gesteld moet worden voor het optreden van ventrikelfibrilleren leek uit deze experimenten onwaarschijnlijk. BING toonde

reeds in 1949 aan, dat de hartspier onder basale omstandigheden veel meer zuurstof aan het bloed onttrekt dan andere weefsels. Aan een verhoogde vraag naar zuurstof door het hart wordt meer voldaan door een vergrote doorstroming van het kransvatensysteem dan door een toeneming van het arterioveneuze zuurstofverval. De combinatie van hypotensie met verminderde zuurstofdissociatie zou dus wel cardiale anoxie en eventueel ventrikelfibrilleren tot gevolg kunnen hebben.

ROSENHAIN en PENROD (1951) wezen op de invloed van de zuurgraad van het bloed op het optreden van ventrikelfibrilleren. SWAN en medewerkers (1953) toonden in een grote reeks dierexperimenten de duidelijke invloed van de koolzuurconcentratie in het bloed op het optreden van hartaritmieën aan. Vooral het afsluiten van het hart geeft sterke wisselingen in pH. Tijdens de afsluiting van de circulatie werkt de hartspier door, waardoor onder meer veel koolzuur wordt gevormd. Na hervatten van de circulatie daalt deze hoge koolzuurconcentratie snel, de pH stijgt, na enkele slagen van het hart, van een normale tot een hoge waarde. Het is vooral deze snelle wisseling in zuurgraad van het bloed, die gevaarlijk kan zijn. Dit was reeds uit de experimenten van BROWN en MILLER (1952) gebleken. SWAN (1953) raadt dan ook preliminaire hyperventilatie aan om tijdens de periode van afsluiting van het hart, een normale of iets verhoogde koolzuurconcentratie te bereiken. Bij zijn experimenten met hyperventilatie tijdens afkoeling fibrilleerde slechts 8.3% van de proefdieren tegen 50% van de proefdieren van BIGELOW (1950), die 5% CO₂ in het inademingsmengsel toegediend kregen. Het koolzuurgehalte van het bloed, weerspiegeld in de pH, blijkt dus zeker invloed te hebben op het optreden van ventrikelfibrilleren.

SWAN et al. (1953) wezen op het verband tussen ventrikelfibrilleren en het kaliumgehalte van het serum. Vooral bij lage lichaamstemperaturen — 26° C. — treedt ventrikelfibrilleren zeer vaak op. Bij deze lage temperatuur is ook de verschuiving van het kalium in het lichaam het grootst. Ook SEALY en medewerkers (1954) vonden invloed van het kalium bij ventrikelfibrilleren.

HARRIS et al. (1954) maakten hartinfarcten bij honden door ligering van de arteria coronaria anterior descendens. Deze ingreep was vrijwel altijd aanleiding tot het optreden van extrasystolieën, overgaand in ventrikelfibrilleren. Noch het sympathische zenuwstelsel, noch de vrijmaking van histamine bleek van invloed te zijn. Wel bleek kalium van betekenis. Uit de ischaemische hartspier komt dit ion vrij. Ook met

extracten van de geïnfarceerde hartspier met een hoog kaliumgehalte gelukte het extrasystolie, ventriculaire tachycardie en fibrilleren op te wekken.

SWAN en medewerkers (1953) maken gebruik van kaliumchloride-oplossingen om tijdens de afsluiting der circulatie volledige hartstilstand te verkrijgen. Zij injecteren 2 ml van een 2% KCl-oplossing in het coronairsysteem en verkrijgen met injectie van een 2% CaCl_2 -oplossing ondersteund door manuele compressie een hervatting van het hartrhythme.

Met deze proeven was een methodiek gevonden tot herstel van het normale hartrhythme, indien ventrikelfibrilleren optreedt. In 1955 werd deze methode tot het verkrijgen van hartstilstand met enige wijzigingen overgenomen door MELROSE en medewerkers. Zij gebruikten een 25%-oplossing van kaliumcitraat en vonden als minimale dosering om ventrikelfibrilleren te veranderen in hartstilstand een hoeveelheid van 1 mgr K^+ per ml coronairbloed. Het gebruik van calcium en adrenaline wordt door hen afgeraden.

Snelle afkoeling heeft vaak ventrikelfibrilleren tot gevolg. ROSS (1954) adviseert dan ook afkoeling over een periode van 1 uur.

Een methode om ventrikelfibrilleren te voorkomen werd aangegeven door PREVEDEL, MONTGOMERY en SWAN (1954). Injectie van Prostigmine aan de basis van de aorta gaf een bescherming van het hart tegen het ontstaan van ventrikelfibrilleren. Toepassing van deze experimentele bevinding in de kliniek had hetzelfde bevredigende resultaat. BROCK en ROSS (1955) wijzen op het gevaar van een toenemende hartactie tijdens hypothermie. De coronairdoorbloeding neemt dan af door langduriger extravasculaire compressie gedurende de systole en een verkorting van de vullingsfase tijdens de diastole. Indien een koud hart een frequentie heeft van 50—70 slagen per minuut, staat de coronairdoorstroming vrijwel volledig stil. Zij verklaren de gunstige werking van prostigmine dan ook uit het hiermee verkrijgen van een langzame hartactie.

Decompensatie is een ernstige complicatie van de toepassing van hypothermie. Te snelle opheffing van de afsluiting van het hart is hiervoor vaak verantwoordelijk. Het geleidelijk losmaken van de afsluitende teugels, eerst van de vena cava superior en later van de vena cava inferior kan optreden van deze complicatie veelal voorkomen. Vooral opwarming van de patiënt kan leiden tot decompensatie door het zich langzaam herstellen van het hartminutenvolume.

Bloedingen. Voor het optreden van bloedingen tijdens en vooral na afkoeling zijn verschillende factoren verantwoordelijk.

1. Door de tijdens de hypothermie bestaande hypotensie en vasoconstrictie treden bloedingen uit de gemaakte incisie vrijwel niet op. Een onbemerkte bloeding kan echter vooral ontstaan, als bij de patiënt door de opwarming de tensie weer tot normale waarden stijgt. Een zeer nauwkeurige bloedstelping tijdens afkoelingsoperaties is dan ook noodzakelijk.
2. De verminderde stolbaarheid van het bloed tijdens hypothermie is een tweede gevarenfactor. Heparinisatie van de patiënt dient zoveel mogelijk te worden beperkt.

Shock kan bij hypothermie-operaties gemakkelijk ontstaan en wordt vaak niet opgemerkt door de onmogelijkheid tijdens hypothermie op de normale wijze bloeddruk te meten. Het bloedverlies tijdens thoraco- en cardio-, -casu quo arteriotomie werkt vaak het ontstaan van shock in de hand. Vooral tijdens het opwarmen in warm water is het gevaar voor shock groot door de optredende vasodilatatie (BROCK, ROSS, 1955). Het zou dan ook aanbeveling verdienen tijdens hypothermie-operaties een voortdurende, directe meting van de bloeddruk te kunnen verrichten, hetzij via een ingebrachte arterie-canule, hetzij via een arterie-catheter. Met het geven van bloedtransfusies ter bestrijding van shock dient men voorzichtig te werk te gaan, daar het gevaar voor overvulling van de circulatie vooral na hypothermie-operaties groot blijkt te zijn (VIRTUE, 1955).

Subcutane vetnecrose treedt soms op na toepassing van hypothermie. Bij hypotherme zuigelingen is dit een frequent voorkomend en gevreesd verschijnsel (HALBERTSMA, 1934). COLLINS, STAHLMAN en SCOTT (1953) vermelden het optreden van sclerema adiposum bij een zuigeling, die een operatie van BLALOCK onder hypothermie onderging. In dit geval gaf dit geen aanleiding tot ernstige huidnecrose. Gevolgen schijnt de subcutane vetnecrose bij de opzettelijk geïnduceerde hypothermie niet te hebben.

Het blijkt dus, dat vooral de opwarmingsphase aanleiding is tot het optreden van complicaties. Nauwkeurige contrôle van de patiënt tijdens deze phase is dan ook gewenst. In tabel 1 wordt in het kort een samenvatting gegeven van het in de voorafgaande bladzijden besprokene.

Tabel 1.

Samenvattend kan men bij hypothermie verwachten:

Bij afkoeling tot 27° C.

ZUURSTOFOPNAME: geleidelijke daling tot 50% van normaal.

ZUUR-BASE EVENWICHT: respiratoire alkalose bij toepassing van hyperventilatie. Daling van de „alkali-reserve” door toepassing van hyperventilatie en renaal NaHCO_3 -verlies.

ELECTROLYTEN: daling van het serum-kalium gehalte.

onveranderd blijven van het serum-natriumgehalte.

EXTRA-CELLULAIR VOCHT: toeneming der haematocriet zonder duidelijke verandering in het plasmavolume.

STOLLINGSMECHANISME: verhoogde bloedingsneiging. Lineaire toeneming der stollingstijd bij dalende temperatuur.

ARTERIELE BLOEDDRUK: geleidelijke daling van de systolische druk tot de helft van de uitgangswaarde bij normale temperatuur.

VEENEUZE DRUK: stijging van de veneuze druk.

HARTMINUTENVOLUME: lineair met de temperatuur afnemende “cardiac output”.

RESPIRATIE: afnemende ademhalingsfrequentie tot ademhalingsstilstand. Oppervlakkige ademhaling.

ELECTROCARDIOGRAM: toenemende R-R afstand, geleidingsstoornissen, arhythmieën.

Bij opwarming tot 37° C.

geleidelijke stijging van 50% van normaal tot normaal.

metabole acidose door ophoping van zure metabolieten na de afsluiting der circulatie. Laag blijven der „alkali-reserve” door metabole acidose.

geringe stijging van het serum-kalium gehalte direct na de afsluiting gevolgd door snelle daling.

onveranderd blijven van het serum-natriumgehalte.

geleidelijke normalisering der stollings-tijd bij stijgende temperatuur.

na afsluiting “overshooting” van systolische druk, gevolgd door geleidelijke stijging tot de uitgangswaarde.

afgenomen “cardiac output” blijft geruime tijd bestaan.

geleidelijk terugkeren van de normale diepte en frequentie der ademhaling.

geleidelijke normalisering.

COMPLICATIES VAN DE HYPOTHERMIE.

Ventrikelfibrilleren.

Shock.

Ventrikelfibrilleren.

Decompensatie.

Bloedingen.

Shock.

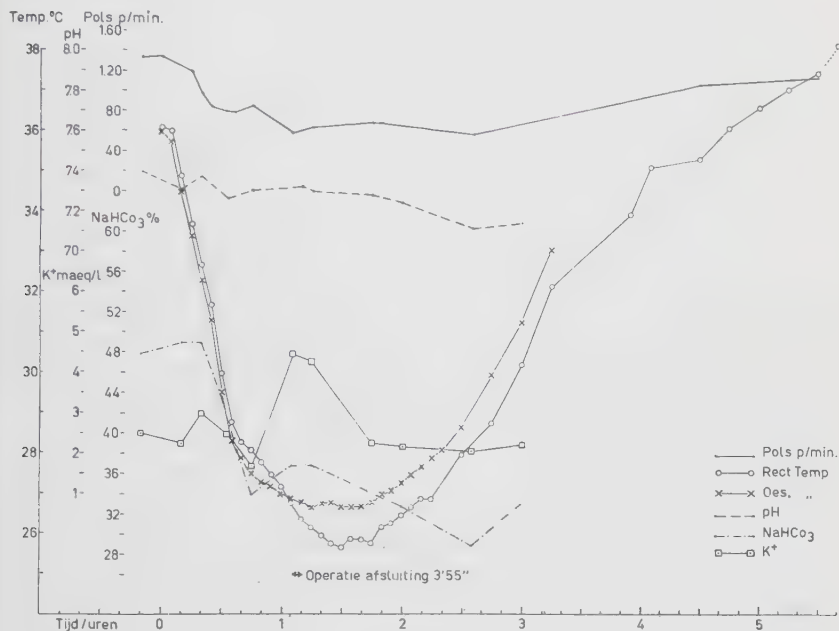
Subcutane vetnecrose.

Na de in de voorgaande paragrafen besproken gegevens uit de literatuur over hypothermie zal in de volgende pagina's de in de Groninger Chirurgische Universiteitskliniek gebruikelijke methode van hypothermie worden behandeld. Aan de hand van enkele grafieken worden de waargenomen veranderingen besproken.

Methode van afkoeling. Voor de elf volgens SWAN geopereerde kinderen met pulmonalisstenose en gesloten ventrikelseptum werd de immersie-methode toegepast. Afkoeling vond plaats in een waterbad, waarvan de temperatuur van het water, door toevoeging van ijs, vrij snel daalde tot ongeveer 10° C. Het kind lag tijdens de afkoeling op een laken, dat in het water hing. Van te voren was de narcose ingeleid na de voor thorax-operaties gebruikelijke praemedicatie. Als narcosemengsel werd over het algemeen lachgas-zuurstof-ether gebruikt. Het toedienen van pentothal werd vermeden. Wel werd gebruik gemaakt van curare-achtige middelen. Voor het begin der afkoeling werd hetzij een hartcatheter via de vena saphena magna in de vena cava inferior, hetzij een arterienaald volgens Cournand in de arteria radialis gebracht. Op deze wijze konden vóór en tijdens de afkoeling en opwarming op eenvoudige wijze bloedmonsters worden verkregen. Het toevoegen van heparine aan de infusievloeistof — 5% Invertsuiker — werd vermeden. Behalve dit, voor de biochemische contrôle van de hypothermie aangebracht intraveneus druppelclysma, werd nog een intraveneuze druppelaar in enkel- of polsvena aangelegd. Het geven van natriumhoudende infusievloeistof werd vermeden. Vóór dat met de afkoeling van de patiënt werd begonnen, werd een bloedmonster naar het aan de operatiekamer grenzende biochemische laboratorium gebracht. Indien de bloedwaarden voor pH, „alkalireserve" en serum-kaliumgehalte normaal waren bevonden, werd het kind in het bad gebracht. Van te voren waren aangebracht: oesophagus- en rectumelectroden voor directe temperatuurmeting, subcutane electrocardiograaf-electroden en een blaascatheter. Voor het begin van de afkoeling werd de blaas geledigd, evenals vóór en na de operatieve ingreep. Het electrocardiogram werd vanaf het begin van de afkoeling tot het verlaten van de operatiekamer continu geregistreerd. De rectale temperatuur werd vanaf het begin tot enige uren na de afkoeling geregistreerd; de oesophagustemperatuur vanaf het begin der afkoeling tot het verlaten der operatiekamer door de patiënt. Bloedmonsters ter bepaling van pH, „alkalireserve" en serum-kalium-

gehalte werden gemiddeld met tussenpozen van 15 minuten naar het laboratorium gezonden. Voor nauwkeurige aanvulling van het op deze wijze verloren gegane bloed werd zorg gedragen.

Methode van opwarming. Opwarming van de patiënten vond aanvankelijk plaats op een met warm water doorstroomde plastic matras met een over het kind geplaatste lichtboog. Later door overbrenging van de patiënt in een waterbad met een temperatuur van 40° C. De thorax-incisie werd dan van te voren „waterdicht” gesloten met een plastic film (NOBECUTAN).



Figuur 17.

Aan de hand van figuur 17 zullen de opgetreden veranderingen besproken worden. Het betreft de tijdens hypothermie waargenomen veranderingen bij de operatie van een meisje van twee en half jaar, bij wie een valvulaire pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum was gediagnosticeerd. De gradient over de pulmonaalklep bedroeg 120 mm Hg. Operatie onder hypothermie werd geadviseerd en op 15 mei 1956 door Prof. Dr. L. D. Eerland uitgevoerd. De lichaams-temperatuur daalde in het koude bad snel, waarbij rectum- en oesophagus-

temperaturen vrijwel parallel verliepen. Bij het bereiken van de temperatuur van 30°C ., in een tijdsverloop van 30 minuten, werd het kind op de operatietafel gebracht. De huid werd voorzichtig droog gedept. Er ontstond een aanzienlijke "after-drop" in temperatuur, zodat 45 minuten na het staken van de afkoeling de laagste lichaamstemperatuur — 26.7°C . — werd bereikt. Gedurende deze 45 minuten waren de voorbereidingen voor de operatie getroffen, de thorax door een submammaire, transsternale incisie beiderzijds geopend, de venae cavae op teugels gebracht, de arteria pulmonalis en aorta geprepareerd en de vena azygos geligeerd. Afsluiting van de circulatie en valvoplastiek van de stenotische klep vond plaats bij het bereiken van de laagste temperatuur. Er bleek een typische valvulaire stenose te bestaan. De commissuren werden "à vue" ingeknipt en de arteria pulmonalis met een klem gesloten. De eigenlijke ingreep duurde drie minuten en vijf en vijftig seconden. Er traden geen complicaties op.

Welke veranderingen traden nu op tijdens afkoeling en opwarming van dit patiëntje?

Polsfrequentie. De polsfrequentie daalt van 135/minuut bij de aanvang van de afkoeling tot 70/minuut bij het bereiken van de temperatuur van 27°C . Tijdens de afsluiting van het hart bedraagt de polsfrequentie nog slechts 47/minuut, om tijdens het opwarmen weer geleidelijk te stijgen en ruim vijf uur na het begin der afkoeling de waarde 115/minuut te bereiken.

Temperatuur. Hoewel de rectum- en oesophagustemperaturen aanvankelijk parallel lopen, treedt bij het bereiken van de temperatuur van 26.8°C . een duidelijke divergentie aan het licht: de rectumtemperatuur daalt verder, terwijl de oesophagustemperatuur geleidelijk weer gaat stijgen. Deze voorsprong blijft de centraal gemeten temperatuur ook tijdens de opwarming behouden. De aanvoer van een relatief grote hoeveelheid koud bloed uit de benen zal waarschijnlijk de oorzaak zijn van dit verschil in temperatuur. Bij één patiënt, een zuigeling, is ons gebleken, dat alleen al het opheffen van de benen tijdens hypothermie een aanzienlijke daling in de rectaal gemeten temperatuur tot gevolg had, de oesophagustemperatuur reageerde niet.

Het is ons gebleken, dat het divergeren van de rectum- en oesophagus-temperatuur enigszins een maatstaf vormt voor het voorspellen van de te verwachten verdere daling der temperatuur. Treedt op een gegeven

ogenblik een duidelijk verschil tussen oesophagus- en rectumtemperatuur op, waarbij de oesophagustemperatuur hoger ligt dan de rectaal gemeten temperatuur dan kan aangenomen worden, dat geen verdere daling in temperatuur zal optreden. Blijft deze divergentie uit, dan moet met een verdere daling rekening worden gehouden (HOMAN VAN DER HEIDE, 1957).

Biochemie. Het effect van de toegepaste hyperventilatie en het eventueel opgetreden renaal bicarbonaatverlies treedt duidelijk aan het licht bij de in de grafiek weergegeven waarden voor het NaHCO_3 -gehalte in het plasma. De „alkalireserve”, die in het bad vrijwel constant was gebleven, begint vrij snel te dalen, om vooral tijdens het opwarmen de lage waarde van 29 vol% te bereiken. Zonder intraveneuze toediening van bicarbonaatoplossing herstelt de „alkalireserve” zich geleidelijk, om pas na het hervatten van de spontane respiratie normale waarden te bereiken.

De zuurgraad van het bloed heeft zich ondanks het toepassen van hyperventilatie gedurende de gehele hypothermie in stijgende lijn bewogen. Vooral tijdens de opwarmingsphase werden waarden beneden 7.2 waargenomen. De acidose werd vooral duidelijk na de afsluiting van de circulatie. Het leek waarschijnlijk, dat hier zure metabolieten in het spel waren. Bepalingen van het melkzuurgehalte van bloed en urine enige tijd vóór en na afsluiting van het hart (bepaling volgens BARKER en SUMMERSON verricht in het Centraal Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, Hoofd Dr. A. Groen) leverden inderdaad aanwijzingen voor deze veronderstelling. De melkzuurspiegel in het bloed was na de afsluiting en tijdens de opwarming tot de driedvoudige van de contrôlewaarde gestegen. Terwijl in de urine vóór de operatie 8 mgr% melkzuur werd aangetoond, steeg deze uitscheiding na de operatie tot 102 mgr%. In zoverre komen onze ervaringen overeen met die van BREWIN et al. (1955).

Het kaliumgehalte van het serum toonde tijdens de afkoelingsphase een duidelijke neiging tot dalen. Vlak voor en na de afsluiting werden normale waarden gevonden, terwijl tijdens de opwarming weer lage waarden werden geconstateerd. In de bewerkte patiëntenreeks is dit de enige patiënt, die niet een voortdurende daling van het kaliumgehalte van het serum tijdens hypothermie laat zien.

Arteriële bloeddruk. De arteriële bloeddruk werd tot het verdwijnen

van de tensie gemeten met een normale bloeddrukmeter. Een arterie-catheter werd bij geen van de patiënten ingebracht, zodat over de bloeddruk, na het verdwijnen van de volgens RIVA-ROCCI gemeten tensie, geen gegevens bekend zijn.

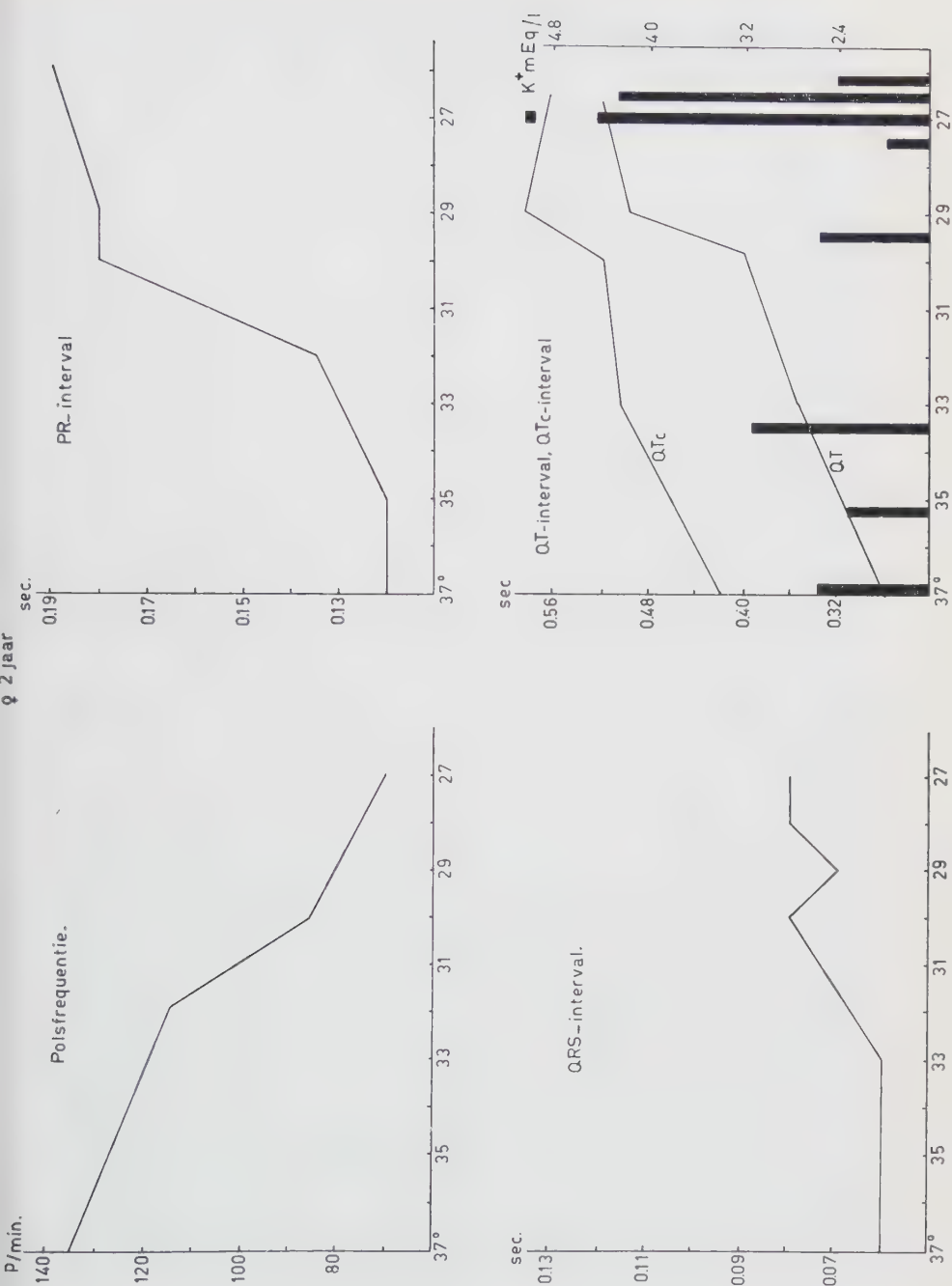
Veneuze druk. Bij alle patiënten steeg de veneuze druk tijdens afkoeling duidelijk. Bij die patiënten, bij wie een hartcatheter in de vena saphena ter verkrijging van bloedmonsters was ingebracht, was het mogelijk een indruk te verkrijgen over de veneuze druk. De stijging kwam het duidelijkst tot uiting bij het afnemen van bloedmonsters. Bij voortschrijdende afkoeling druppelde spontaan bloed uit het catheter-einde. Bij het begin van de afkoeling was dit nooit het geval. Nauwkeurige meting van de veneuze druk werd niet verricht.

Respiratie. Alle patiënten werden geopereerd onder "controlled respiration". Een indruk over de spontaan afnemende respiratiefrequentie en diepte der ademhaling onder invloed van hypothermie kon dan ook niet verkregen worden.

Electrocardiogram. Het tijdens afkoeling, afsluiting der circulatie en opwarming geregistreerde electrocardiogram toonde zonder uitzondering, bij alle volgens SWAN geopereerde patiënten diepgaande wijzigingen.

In figuur 18 zijn van het patiëntje de veranderingen in frequentie en geleiding grafisch voorgesteld. De bij haar opgetreden veranderingen zijn in ongeveer dezelfde orde bij de overige tien patiënten opgetreden. De hartfrequentie daalt vrijwel lineair met de temperatuur. Tijdens de afsluiting van de circulatie werden vaak zeer langzame frequenties waargenomen. De atrio-ventriculaire geleidingstijd, in het electrocardiogram gereflecteerd in het PR-interval, neemt bij dalende temperatuur ongeveer lineair toe. Het QRS-interval nam niet bij alle patiënten toe. Bij vier van de elf beschikbare „hypothermie-electrocardiogrammen" kon geen verlenging van het QRS-interval worden waargenomen.

Merkwaardigerwijs waren drie van deze electrocardiogrammen afkomstig van kinderen onder de leeftijd van drie jaar. De zeven overige electrocardiogrammen waren van oudere kinderen (acht tot twaalf jaar) afkomstig. De duidelijkste verandering in geleiding kon worden geconstateerd tijdens de repolarisatiephase: het QT-interval nam bij alle patiënten sterk toe. Werd door het berekenen van de QTc-tijd, door het incalculeren van de hartfrequentie, een correctie toegepast op de ge-



Figuur 18.

constateerde verlenging van de QT-tijd, dan bleek bij tien van de elf patiënten ook de QTc-tijd te zijn toegenomen. Deze waarneming komt overeen met die van anderen. Daar het serum-kaliumgehalte tijdens hypothermie een duidelijke daling vertoont, leek het niet uitgesloten, dat dit lage kaliumgehalte zich in het electrocardiogram in een verlenging van de QT-tijd zou manifesteren. In de grafiek zijn bij de veranderingen der QT-tijd tevens de serum-kaliumwaarden aangegeven. De bij dit kind geconstateerde normale kaliumspiegel, vlak vóór en na de afsluiting van de circulatie, werd niet in het electrocardiogram weerspiegeld. Nu zijn deze twee bepalingen „momentopnamen” geweest.

Het lijkt dan ook niet geheel uitgesloten, dat het kaliumgehalte invloed heeft op de QT-tijd, temeer daar bij enkele andere gevallen de daling van het serumkaliumgehalte gepaard ging met een verlenging van de QTc-tijd. Opgemerkt moet echter worden, dat er geen lineair verband kon worden gevonden tussen dalend serum kalium en verlenging der repolarisatietijd.

Dat het electrocardiogram waarschijnlijk gedeeltelijk intracellulair plaats vindende electrolytveranderingen registreert, is een andere moeilijkheid bij het zoeken naar een verband tussen stoornissen in prikkelgeleiding en veranderingen in de ionenspiegel in het lichaam.

Vaak treden veranderingen in configuratie der onderdelen van het electrocardiogram op. Het optreden van een Q in de tweede standaardafleiding werd bij drie patiënten tijdens de afkoelingsprocedure waargenomen. Bij afsluiting van de circulatie trad dit verschijnsel vaker op. Bij vier patiënten trad in het verloop der afkoeling een R'-top in het electrocardiogram op. Bij één patiënt bestond reeds voor de operatie een bundeltakbloc, zodat zijn electrocardiogram in dit verband buiten beschouwing bleef. Opvallend was de sterke wisseling in hoogte van de R-top, zowel tijdens afkoeling als opwarming bij vrijwel alle patiënten.

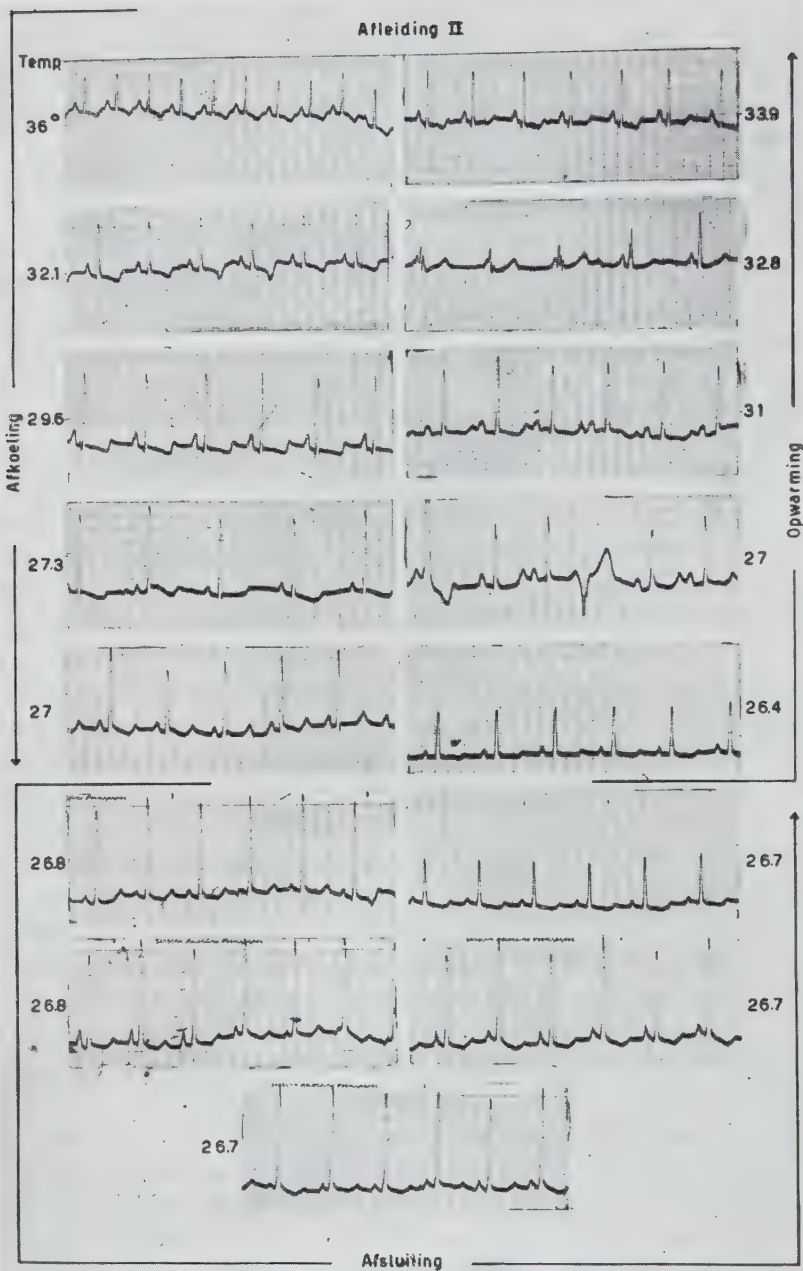
Veranderingen in de richting van de T-top werden in alle electrocardiogrammen waargenomen. Verwonderlijk is dit niet, temeer daar bij normale lichaamstemperatuur deze veranderingen spontaan kunnen optreden. In dit verband is vermeldenswaard, dat het drinken van een glas koud water bij normale lichaamstemperatuur omkering van de T-top kan bewerkstelligen. Applicatie van koude schijnt dus een directe invloed op het hart uit te oefenen, zich onder meer manifesterend in T-top veranderingen.

Het ST-segment toonde in onze patiëntenserie over het algemeen weinig veranderingen tijdens de gehele duur van de ingreep.

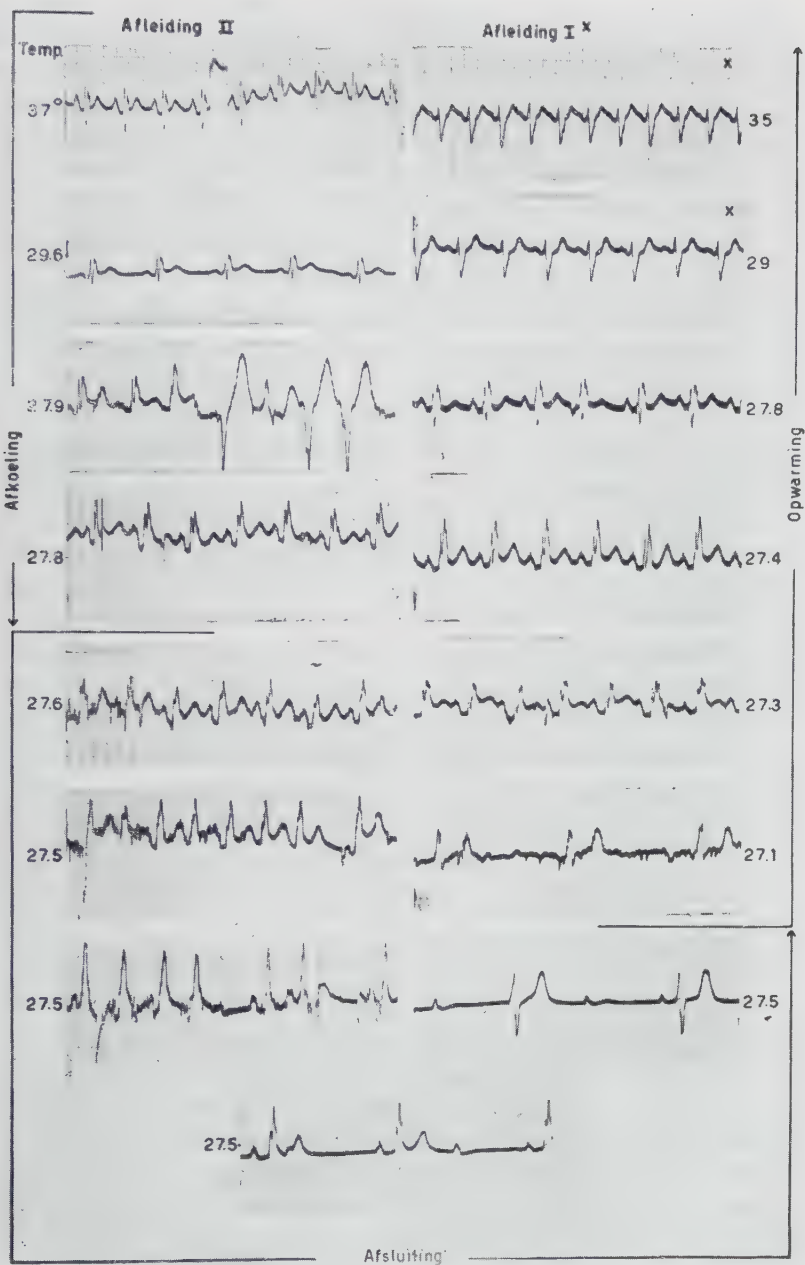
Rhytmestoornissen traden frequent op tijdens de uitgevoerde operaties. In de door mij geanalyseerde electrocardiogrammen werd herhaaldelijk het optreden van een "wandering pace-maker", atriumfibrilleren en het ontstaan van een 2 : 1, soms 3 : 1 bloc, waargenomen.

Evenals dat bij normale lichaamstemperatuur het geval is, had aanraken van het hart vaak het optreden van extrasystolen tot gevolg. Het optreden van een idioventriculair rhytme werd tijdens de afsluiting van de circulatie bij vijf van de elf patiënten waargenomen. Over het algemeen traden rhytmestoornissen vooral op tijdens de opwarmingsphase van de hypothermieprocedure. In twee afgebeelde electrocardiogrammen komen enkele van de waargenomen veranderingen voor (plaat 6 en 7). De eerste serie „momentopnames" (plaat 6) is afkomstig van het hypothermie-electrocardiogram van een jongen van 2 jaar (HM 16-5-1956), die wegens het bestaan van een ernstige valvulaire pulmonalisstenose werd geopereerd. De systolische druk in de rechter ventrikel bedroeg in dit geval 195 mm Hg. In het electrocardiogram bij het begin van de operatie wordt het bestaan van deze hoge druk reeds aangegeven door de aanwezigheid van een ST-depressie in de afgebeelde tweede standaardafleiding. Tijdens de afkoeling treedt een verlangzaming van de hartfrequentie op, de PR-tijd neemt toe, het QRS-complex wordt breder, de R-top hoger. Bij het bereiken van de temperatuur van 29.6° C. is reeds een aanzienlijke verlenging van de QT-tijd opgetreden. Ook de gecalculeerde QTc-tijd is verlengd. Tijdens de afsluiting van het hart blijven deze veranderingen bestaan. Opvallend zijn de verschillende amplituden der R-top tijdens deze phase. Rhytmestoornissen treden op tijdens de opwarming. Bij 27° C. ontstaan ventriculaire extrasystolen. Veranderingen in het ST—T-segment treden op bij het bereiken van de temperatuur van 31° C. Een half uur later bij 32.8° C. treedt een duidelijke intraventriculaire geleidingsstoornis op, er is een "wandering pace-maker" waarneembaar. Bij het verlaten van de operatiekamer bij 33.9° C. is het electrocardiogram weer gelijk aan het bij het begin van de operatie geregistreerde.

De tweede serie electrocardiogrammen (plaat 7) werd geregistreerd tijdens de hypothermie-operatie van een jongen van twaalf jaar (HM 2-1-1956). Hij overleed aan de gevolgen van de ingreep. Bij hem bedroeg de systolische druk in de rechter ventrikel 145 mm Hg. Het feit, dat later bij obductie toch een klein ventrikelseptumdefect werd geconstateerd, kan mogelijk tot de fatale afloop hebben bijgedragen.



Plaat 6.



Plaat 7.

Bij het begin van de afkoeling bestaat een normaal sinusrhythme. Het voor de operatie reeds aanwezige rechter bundeltakblok is in het QRS-complex zichtbaar. Bij het bereiken van de lichaamstemperatuur van 29.6°C . is de hartfrequentie belangrijk afgenomen. Een ventriculaire extrasystolie treedt op bij 27.9°C .

Bij het afsluiten van de vena cava superior ontstaat een intraventriculaire geleidingsstoornis, terwijl na het afsluiten van de vena cava inferior een tachycardie optreedt. Tijdens de afsluiting van de circulatie treedt eerst een 2 : 1 bloc, gevolgd door een 3 : 1 bloc op.

Na het opheffen der afsluiting is een idioventriculair rythme ontstaan. In het begin van de opwarming, bij 27.3°C . is een "current of injury" in het electrocardiogram waarneembaar — de pH van het bloed bedroeg op dat moment 7.19 — er bestond een metabole acidose. Bij 27.4°C . begint de hartfrequentie toe te nemen, om bij het bereiken van de lichaamstemperatuur van 35°C . een waarde van 125/minuut te hebben bereikt.

Evenals HICKS et al. (1956) en FLEMING en MUIR (1957) reeds vonden, werd ook in de door mij geanalyseerde electrocardiogrammen een scala van veranderingen en afwijkingen waargenomen, waarvan sommige ook tijdens operaties bij normale lichaamstemperatuur optreden, andere, zoals verlenging van QTc-tijd en "current of injury", typisch zijn voor het electrocardiogram tijdens hypothermie. Hoewel het electrocardiogram wel iets van de biochemische veranderingen tijdens hypothermie aangaf, kon door ons team niet uitsluitend op het electrocardiogram worden vertrouwd, maar waren regelmatige bepalingen van pH, „alkali-reserve" en serumkaliumgehalte nodig om een indruk te krijgen over de „biochemische toestand" van de patiënten.

BLOEDTRANSFUSIE TIJDENS HYPOTHERMIE-OPERATIES.

Indien tijdens de operatie de noodzaak tot het geven van een bloedtransfusie ontstaat, heeft het gebruiken van citraatbloed grote bezwaren. Niet in de eerste plaats wegens de, met het geven van natriumcitraat gepaard gaande, daling in de calciumspiegel van het bloed, maar meer wegens het gevaar voor citraatintoxicatie; MOLLISON (1956). Bij de gezonde mens vindt bij normale lichaamstemperatuur snel verbranding van toegediend citraat tot citroenzuur in de lever plaats. Zo kan een normale volwassene zonder bezwaar de maximale hoeveelheid van twee liter citraatbloed, binnen twintig minuten gegeven, verdragen (MOLLISON, 1956).

Geheel anders is het gesteld met de hartpatiënt tijdens hypothermie. Zoals bekend is uit de experimenten van BREWIN (1955), wordt de leverfunctie in aanzienlijke mate door afkoeling en afsluiting der circulatie beperkt. MOLLISON (1956) geeft de waarschuwing: "In patients with liverdisease or with mechanical obstruction to the hepatic circulation, the rapid administration of citrate is much more likely to produce toxic effects".

Door de verminderde leverfunctie kan het toegediende citraat niet snel genoeg verbrand worden, waardoor de plasma-citraatspiegel stijgt. BUNKER et al. (1955) raden dan ook transfusies met erythrocyten-suspensies bij patiënten met leverziekten of mechanische belemmering van de levercirculatie aan.

In de Groninger Chirurgische Universiteitskliniek wordt, wegens de beschreven gevaren van citraatbloed, gebruik gemaakt van bloed dat door toepassing van dialyse citraat- en natriumarm is gemaakt. Indien noodzakelijk kan door het veranderen van de samenstelling der dialyseervloeistof eventueel gezorgd worden voor een hogere pH, een hoger bicarbonaatgehalte of lager kaliumgehalte van het toe te dienen bloed (HUIZINGA, 1957).

ENKELE RICHTLIJNEN VOOR DE BEWAKING VAN DE PATIËNT TIJDENS VALVOPLASTIEK VAN DE STENOTISCHE PULMONAALKLEP ONDER HYPOTHERMIE.

Biochemische controle. Noodzakelijk is het afnemen van bloedmonsters, hetzij via een in de vena saphena magna gebrachte hartcatheter, hetzij via een in de arteria radialis gebrachte arteriepunctie-naald of arteriecatheter. Bepaald worden: pH, „alkalireserve" en kaliumgehalte van het plasma. Een respiratoire acidose wordt gecompenseerd met hyperventilatie. Een metabole acidose met natriumbicarbonaatoplossing. De hoeveelheid toe te dienen NaHCO_3 wordt bepaald door:

$$X = \frac{50 - \text{CO}_2}{50} \times 5 \text{ mM/kg.}$$

In deze formule stelt CO_2 de in het bloed van de patiënt bepaalde „alkalireserve" voor en X de toe te dienen hoeveelheid NaHCO_3 . De factor 50 in de formule is de normale „alkalireserve" in vol%. De hoeveelheid 5 mM/kg werd gevonden door uit te gaan van de normale HCO_3^- concentratie: 25 mM/ltr en hieruit de concentratie in de extracellulaire vloeistofruimte, die 20% van het lichaamsgewicht uitmaakt, te berekenen. Men vindt dan 5 mM/ltr. Hoewel men een

geringe fout maakt, kan 5 mM/ltr vervangen worden door 5 mM/kg. Gebruikt wordt een $\frac{1}{2}$ Mol oplossing van NaHCO_3 , bevattende 4.2 gr NaHCO_3 per 100 ml. De formule kan bij het gebruik van deze, hypertone, oplossing als volgt gewijzigd worden:

$$X = \frac{50 - \text{CO}_2}{50} \times 10 \text{ ml/kg } 4.2\% \text{ NaHCO}_3.$$

Gewaakt moet worden voor een te grote toediening van NaHCO_3 , daar dan, vooral in de postacidotische toestand, gevaren dreigen. In de eerste plaats door het gevaar voor het ontstaan van een alkalose bij het bereiken van de normale lichaamstemperatuur. In de tweede plaats kan bij het herstel van de normale toestand het extra gegeven natrium een hypernatraëmie veroorzaken door het uitwisselen van het tijdelijk intracellulair verplaatste natrium voor kalium. Vooral bij hartpatiënten na een operatie kan dit extra natrium hen in een precare situatie brengen. Door de vaak noodzakelijke toediening van natriumbicarbonaat dreigt de natrium toevoer te groot te worden. Dit gevaar wordt gedeeltelijk gecompenseerd door:

1. Het toedienen van 5% Invertsuiker als infusievloeistof gedurende de afkoeling en opwarming van de patiënt.
2. Het transfunderen van gedialyseerd, natrium-arm, citraat-arm, ge-oxygeneerd bloed, indien bloedtransfusie tijdens de operatie noodzakelijk is.

Een eventueel later ontstane chloorgebrekstoestand kan bestreden worden met ammoniumchloride. De tijdens hypothermie ontstane hypokaliëmie werkt volgens ervaring gunstig. Een eventueel te lage waarde kan met kaliumchloride-oplossing worden gecorrigeerd.

Electrocardiografische controle. Noodzakelijk is de continue registratie van het electrocardiogram. Het optreden van roffels van ventriculaire extra-systolen is een omineus teken. De operatie wordt dan tijdelijk onderbroken en PRONESTYL in een dosering van 50—100 mgr intraveneus toegediend. Extra zuurstof wordt gegeven. Indien noodzakelijk kan nogmaals PRONESTYL, na vijf tot tien minuten, worden ingespoten.

Het ontstaan van een "current of injury" op de overgang QRS—ST is een waarschuwing voor dreigend ventrikelfibrilleren. Ruime toediening van zuurstof en bestrijding van een eventueel bestaande acidose zijn de geëigende maatregelen.

Indien ventrikel-"flutter" of ventrikelfibrilleren optreedt, wordt de operatie onderbroken, zuivere zuurstof toegediend en hartmassage toe-

gepast. Treedt geen normaal rhytme op, dan wordt met de defibrillator het hart tot stilstand gebracht en vervolgens gemasseerd. Intracardiale injectie van calciumchloride: 2—4 ml van een 10% oplossing wordt geprobeerd. Indien geen effect wordt gesorteerd, wordt opnieuw electrisch hartstilstand tot stand gebracht, wederom gevolgd door massage. Eventueel kan nog 50—100 mgr procaineamide in de ventrikels worden gespoten. Soms kan men met applicatie van warme zoutsolutie op het hart resultaat boeken. Het gebruik van adrenaline wordt vermeden. Wordt binnen twintig minuten geen normale hartactie verkregen, dan worden geen pogingen tot restauratie van een normaal rhytme meer ondernomen. Met de methode van de "cardiac arrest" met kalium is geen ervaring verkregen. Zij wordt niet toegepast.

Atriumfibrilleren treedt vaak op tijdens hypothermie en wordt niet behandeld.

Anaesthesiologische controle. Het gebruik van barbituraten (Pentothal) wordt vermeden, wegens de slechte eliminatie onder invloed van de hypothermie. Normale morphine-atropine praemedicatie wordt gegeven. Een aether-lachgas-zuurstof-succinylcholine narcose wordt toegepast. De bloeddruk wordt via een in de arteria radialis gebrachte naald of catheter continu geregistreerd. (Bij de beschreven patiënten werd deze methode nog niet toegepast).

De intraveneuze druppelvloeistoffen worden zo langzaam mogelijk toegediend.

HET RESULTAAT VAN DE INGREEP.

In 1954 maken SWAN en medewerkers (SWAN 1954, LAM 1955) melding van de resultaten verkregen bij vijf patiënten, die een valvoplastiek onder hypothermie hadden ondergaan. Deze resultaten waren bevredigend. Bij het postoperatieve fysische onderzoek bleek de thrill verdwenen te zijn, de systolische soufflé was geringer in intensiteit. In het electrocardiogram kon geen hypertrophie meer worden waargenomen. Röntgenologisch bleek het hart meestal iets groter te zijn geworden. In de voor-achterwaartse richting bleek deze vergroting echter nooit meer dan 0.5—1.5 cm te bedragen, zij nam in verloop van tijd niet toe, ook niet, indien door de operatie insufficiëntie van de pulmonaalklep was opgetreden.

Bij hercatheterisatie van de geopereerde patiënten bleken bij alle resul-

taten verkregen te zijn, die vrijwel nooit waren bereikt met valvotomie volgens BROCK.

De maximale systolische druk, die bij de vijf patiënten gemiddeld voor de operatie 116 mm Hg had bedragen, was gedaald tot 28 mm Hg. De systolische druk in de arteria pulmonalis was bij de patiënten gemiddeld gestegen van 19 mm Hg tot 23 mm Hg. De systolische drukgradiënt over de pulmonaalklep, die vóór de operatie gemiddeld 97 mm Hg bedroeg was gedaald tot 5 mm Hg, zodat niet meer van het bestaan van een pulmonalisstenose kon worden gesproken.

SWAN had een volledige genezing bij zijn patiënten verkregen. Bij vier van de vijf patiënten was echter na operatie een diastolische soufflé, wijzend op pulmonalisinsufficiëntie, ontstaan. Opmerkelijk in dit verband is, dat de diastolische druk in de arteria pulmonalis bij hercatheterisatie wel lager werd gevonden dan vóór de operatie, echter nooit tot 0 gedaald bleek te zijn. Gemiddeld werd bij deze vier patiënten een diastolische druk van 7 mm Hg in de arteria pulmonalis geconstateerd.

Het ontstaan van een pulmonalisinsufficiëntie wordt door CAMPBELL en BROCK (1955) als een ernstige complicatie van de klepsplijting beschouwd. SWAN (1954) vindt deze complicatie echter weinig belangrijk. Hij wordt hierin gesteund door AVERY (1954), die een geval van totale pulmonalisinsufficiëntie vermeldt bij een 24 jaar oude medische student, die geen klachten vertoonde en intensief sport beoefende. Bij hartcatheterisatie werd bij hem zowel in rechter ventrikel als arteria pulmonalis een druk van 24/1 mm Hg gevonden.

Reeds in 1933 vermeldde POWERS en BOWIE hun resultaten met het gedeeltelijk verwijderen van de pulmonaalklep bij honden. Na het eerder maken van een pulmonalisstenose bij de dieren werden in een tweede tempo segmenten van de pulmonaalklep verwijderd. Er ontstond een duidelijk diastolisch geruis, terwijl twintig maanden na de operatie geen decompensatie was opgetreden. Ook andere onderzoekers hadden dezelfde ervaring (FOWLER et al. 1956). Het lijkt waarschijnlijk, dat het veroorzaken van een pulmonalisinsufficiëntie bij valvoplastiek de patiënt weinig schade zal berokkenen, daar de rechter kamer normaliter een „lage druk” kamer is, in tegenstelling tot de linker, „hoge druk”, kamer. Een aorta-insufficiëntie heeft dan ook veel ernstiger haemodynamische gevolgen.

NADAS (1957) veronderstelt, dat pulmonalisinsufficiëntie verenigbaar is met een normale levensduur en geen beperkingen aan de patiënt oplegt.

Zoals reeds eerder vermeld, ontbrak mortaliteit in het patiënten-materiaal van SWAN (1956) bij de correctie van pulmonalisstenose onder bescherming van hypothermie.

EIGEN RESULTATEN.

Bij elf patiënten uit de serie werd valvoplastiek onder hypothermie uitgevoerd. Eén van de elf onderging drie jaar tevoren een transventriculaire valvotomie. Het resultaat van deze ingreep was weinig bevredigend. Het meisje had in ernst toenemende klachten en progressieve veranderingen in het electrocardiogram. Eén patiënt overleed ten gevolge van de operatie. Bij obductie bleek later tevens een klein ventrikelseptum-defect te bestaan. De stenotische klep was goed gespleten.

Alle operaties werden verricht in een tijdperk van $1\frac{1}{2}$ jaar. Reeds kort na de operatie waren de fysische bevindingen bij alle geopereerde kinderen beter dan die na een transventriculaire ingreep. Het systolische geruis was duidelijk in intensiteit afgenomen, de thrill verdwenen en de tweede pulmonaaltoon hoorbaar. Deze objectief waarneembare verandering werd later gevolgd door een duidelijke subjectieve verbetering.

Het kind, dat voor de operatie vaak snel vermoeid en soms dyspnoeisch was, is opgewekter, heeft meer uithoudingsvermogen en speelt normaal met zijn leeftijdsgenootjes mee.

Bij fysisch onderzoek enige maanden na de operatie was bij alle patiëntjes de thrill in de tweede en derde intercostaal ruimte verdwenen. De systolische soufflé, die vóór de operatie in veel gevallen gekenmerkt werd als een graad III—IV ruwe, systolische soufflé, werd na operatie vaak aangeduid als een graad II systolische soufflé. Het ruwe karakter van het geruis verdween bij alle kinderen. Bij één meisje (A.K., 2 jaar, H.M. 11-5-1956) kon in het geheel geen soufflé meer worden waargenomen. Zij is de enige patiënt, bij wie geen diastolische soufflé kon worden geausculteerd. Bij de overige negen is een pulmonalisinsufficiëntie, gekenmerkt door een vroeg diastolisch geruis in de derde en vierde intercostaal ruimte links parasternaal ontstaan.

Opmerkelijk is, dat ondanks de ontstane pulmonalisinsufficiëntie de tweede pulmonaaltoon na de operatie duidelijk te horen was. Bij röntgen-onderzoek is het hart, evenals dat het geval is na de transventriculaire valvotomie, iets in grootte toegenomen, behalve bij één geval met een maximale cardiomegalie voor de operatie. Drie maanden na de ingreep bleek het hart duidelijk kleiner te zijn geworden (plaat 8).



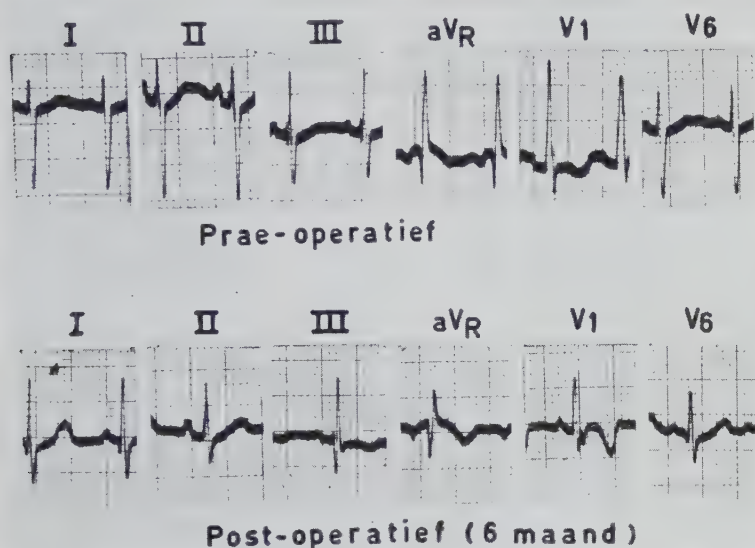
Plaat 8. praecoperatief



Plaat 8. 3 maanden postoperatief.

Het electrocardiogram toont reeds zeer spoedig na de operatie een duidelijke verbetering. De voor de operatie bestaande rechtshypertrophie in de rechter praecordiale afleidingen neemt snel af: het voltage van de R-top in V1 vermindert, ST—T-veranderingen verdwijnen, het qR patroon in aVR maakt plaats voor een normaal rS complex, een eventueel bestaande rechtsdeviatie van de elektrische as verdwijnt.

Duidelijk worden de beschreven veranderingen gedemonstreerd in de prae- en postoperatieve electrocardiogrammen van twee patiënten. Het eerste electrocardiogram (afb. 18) is afkomstig van een jongen van



Afbeelding 18.

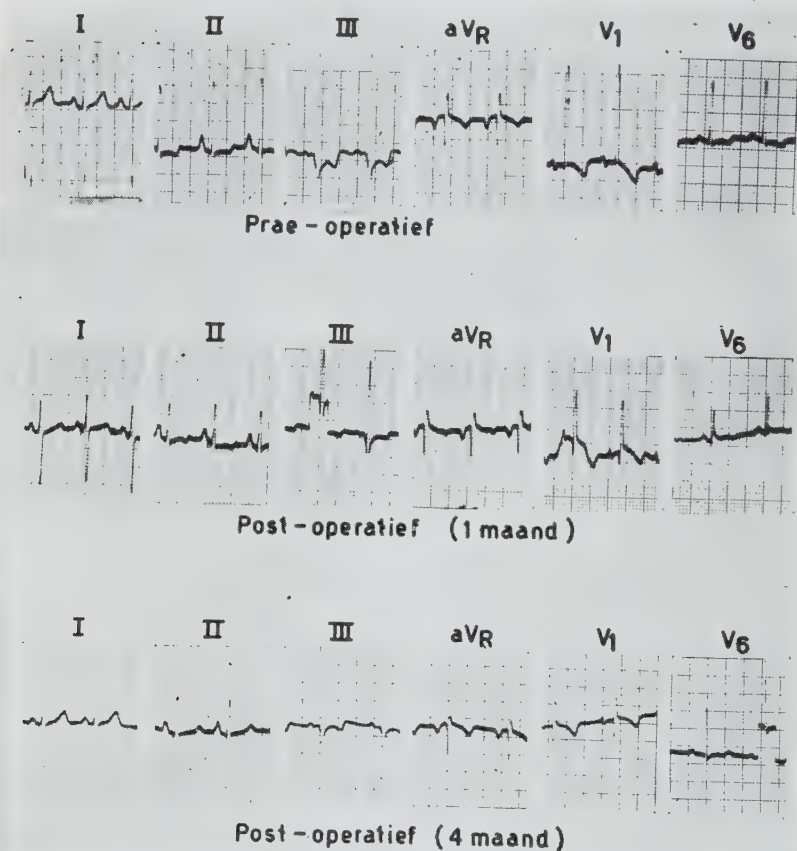
2 jaar (H.M. 5-12-1955) met een matige pulmonalistenose en duidelijke klachten voor de operatie. De praeoperatief gemeten maximale systolische druk in de rechter ventrikel bedroeg bij hem 95 mm Hg. Het electrocardiogram toont dan een rechtsdeviatie van de elektrische as, een qR complex in aVR en een R-top van 15 mm in V1.

6 maanden na operatie kon een vrijwel normaal electrocardiogram geregistreerd worden.

Het tweede electrocardiogram (afb. 19) is afkomstig van een jongen van 2 jaar (H.M. 16-5-1956) met een ernstige pulmonalistenose. Bij

hem bedroeg de praeoperatief gemeten maximale systolische druk in de rechter ventrikel 195 mm Hg, het electrocardiogram toont een duidelijke rechtshypertrophie en tekenen van "strain".

Een maand na de operatie is de rechtsdeviatie van de elektrische as



Afbeelding 19.

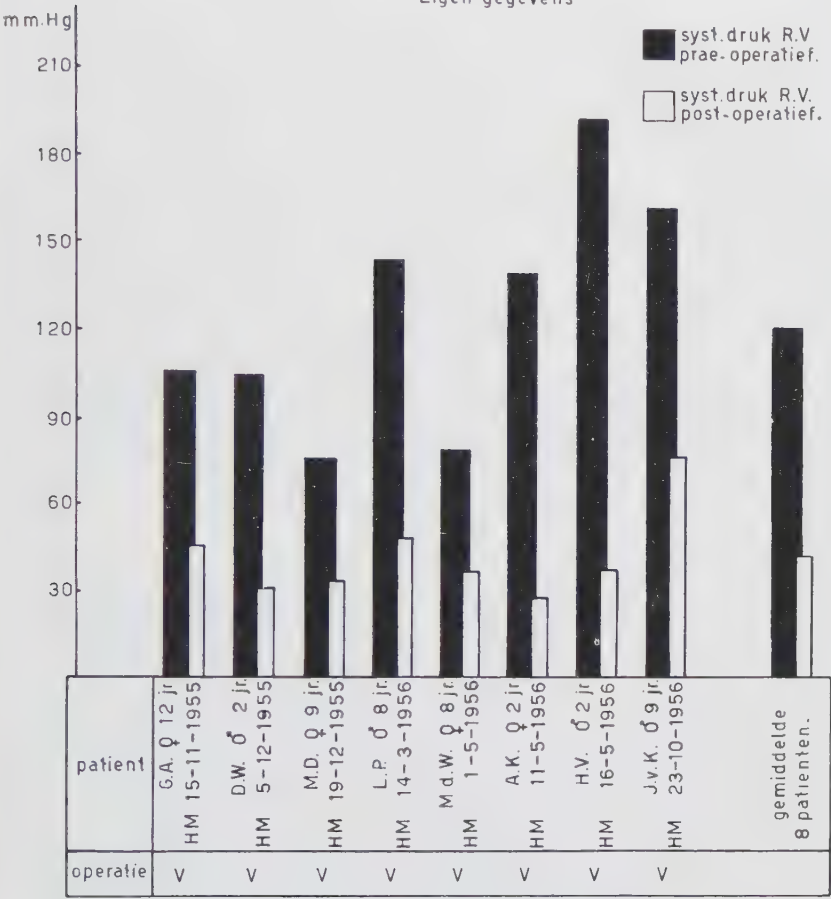
iets afgenomen, het QRS-complex in aVR is weinig veranderd, de hoogte van de R-top in V1 afgenomen van 30 mm tot 14 mm, het "strain-beeld" minder uitgesproken. 4 maanden postoperatief bestaat nog een geringe rechtsdeviatie van de elektrische as, het QRS-complex in aVR

is normaal, de hoogte van de R-top in de VI overeenkomend met de leeftijd, het "strainbeeld" verdwenen.

Uitsluitend afgaande op de electrocardiografische veranderingen na de operatie kon reeds worden aangenomen, dat er een aanzienlijke

Verandering van systolische drukwaarden in rechter ventrikel na valvoplastiek onder hypothermie

Eigen gegevens



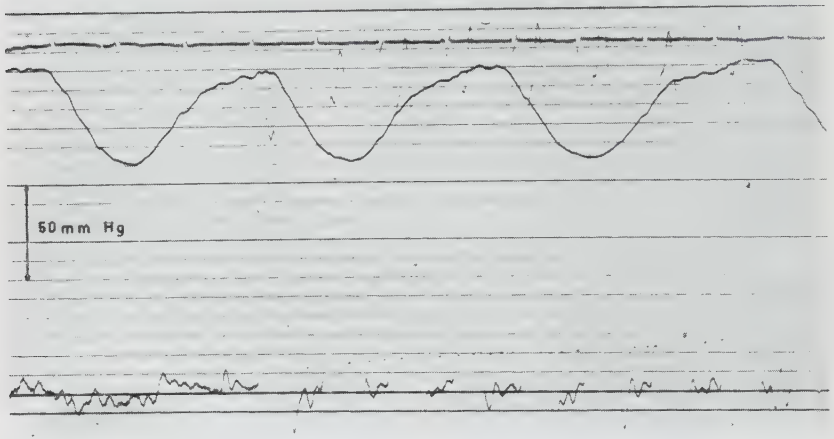
Figuur 20. V = Valvoplastiek.

daling in de systolische druk van de rechter ventrikel moest zijn verkregen.

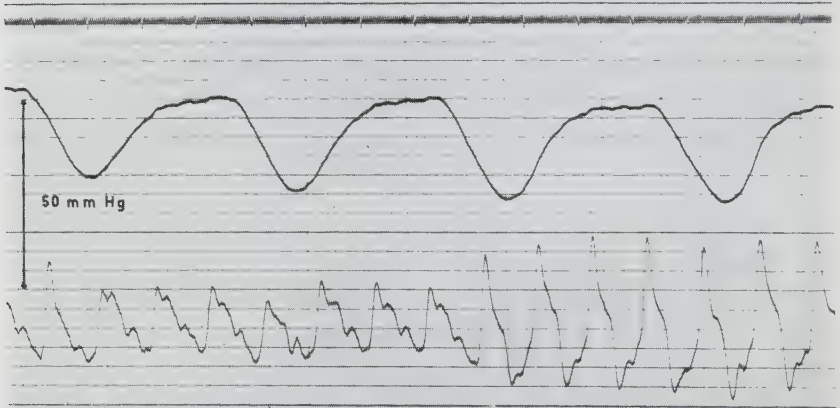
Deze veronderstelling werd bevestigd bij hercatheterisatie van acht

patiënten. Alle werden aan een heronderzoek onderworpen, variërend van drie tot vier maanden na de valvoplastiek. De bij deze acht kinderen gemeten prae- en postoperatieve maximale systolische druk in de rechter ventrikel is weergegeven in figuur 20.

Bij zeven van de acht patiënten is een aanzienlijke daling in druk verkregen. In afbeelding 21 zijn weergegeven de prae- en postoperatieve



Afbeelding 21. praeoperatief.



Afbeelding 21. 2 maanden postoperatief.

terugtrekcurves uit de arteria pulmonalis naar de rechter ventrikel bij een jongen van 2 jaar met een ernstige pulmonalisstenose (HM 16-5-1956). De systolische drukgradiënt over de pulmonaalklep, die voor de operatie 195 mm Hg bedroeg, blijkt na de operatie vrijwel verdwenen te zijn.

Bij de acht patiënten gemiddeld daalde de systolische druk in de rechter ventrikel van 120 mm Hg vóór de operatie tot 41 mm Hg. Bij één patiënt daalde de druk van 165 mm Hg tot 75 mm Hg, 3 maanden na de operatie.

De ziektegeschiedenis van deze jongen is:

J. v. K. (HM 23-10-1956) is 9 jaar oud. Hij werd na een normale partus à terme geboren. Als zuigeling was hij spoedig vermoeid, zodat frequent moest worden gevoed.

Op de leeftijd van anderhalf jaar werd bij hem door de kinderarts een geruis aan het hart gehoord. Toen hij drie jaar oud was, bemerkten de ouders, dat hij in lichte mate cyanotisch werd en na inspanning een duidelijke dyspnoe vertoonde.

De cyanose nam geleidelijk in intensiteit toe. Sinds de laatste jaren is hij zeer snel vermoeid, zodat hij door zijn ziekte in ernstige mate gehinderd wordt.

By fysisch onderzoek bleek de jongen in groei te zijn achtergebleven. Hij vertoonde een duidelijke acrocyanose, vooral de wangen, oren, vingers en tenen waren cyanotisch. De slijmvliezen waren minder sterk geïnjecteerd dan dat bijvoorbeeld het geval is bij een kind met een tetralogie van FALLOT. De pols was regulair, aequaal en slecht gevuld. Hij transpireerde sterk. Er bestond een duidelijke "voussure cardiaque" naar links, de puntstoot was, hoewel zwak, in de voorste axillairlijn te voelen. De rechter ventrikel gaf bij palpatie een versterkte "heaving" impuls aan de palperende hand. In de vierde intercostaal ruimte rechts was een systolische thrill te voelen.

Bij auscultatie werd aan de apex een galoprythme gehoord. In de vierde intercostaal ruimte rechts was een ruwe, systolische soufflé, graad IV, te ausculteren. Aan de apex werd zowel een systolische, als een mid-diastolische soufflé gehoord, terwijl in de tweede intercostaal ruimte links een „stenosegeruis" was te ausculteren met uitbreiding naar clavicula en rug. De tweede toon in de tweede intercostaal ruimte links was afwezig.

De lever was vier cm onder de ribbenboog te voelen en vertoonde een praesystolische leverpols.

Het electrocardiogram was sterk pathologisch (afb. 22). Er bestond een rechtsdeviatie van de elektrische as, een eerste graads atrioventriculair bloc, een sterke rechte hypertrophie in de praecordiale afleidingen, een zeer hoge, scherpe P-top en een duidelijke rechts-"strain".

De teleröntgenogrammen lieten een maximaal vergroot gedilateerd hart zien met ischaemie van de longvelden (plaat 8).

Bij hartcatheterisatie werd een hoge druk in rechter atrium, en rechter ventrikel geconstateerd. De diastolische druk in de rechter kamer was gestegen tot 20 mm Hg. Voortdurend werd de hartcatheter uit de rechter ventrikel geworpen. Het bleek niet mogelijk de arteria pulmonalis te sonderen. In de boezemcurve waren hoge a- en v-toppen waarneembaar.

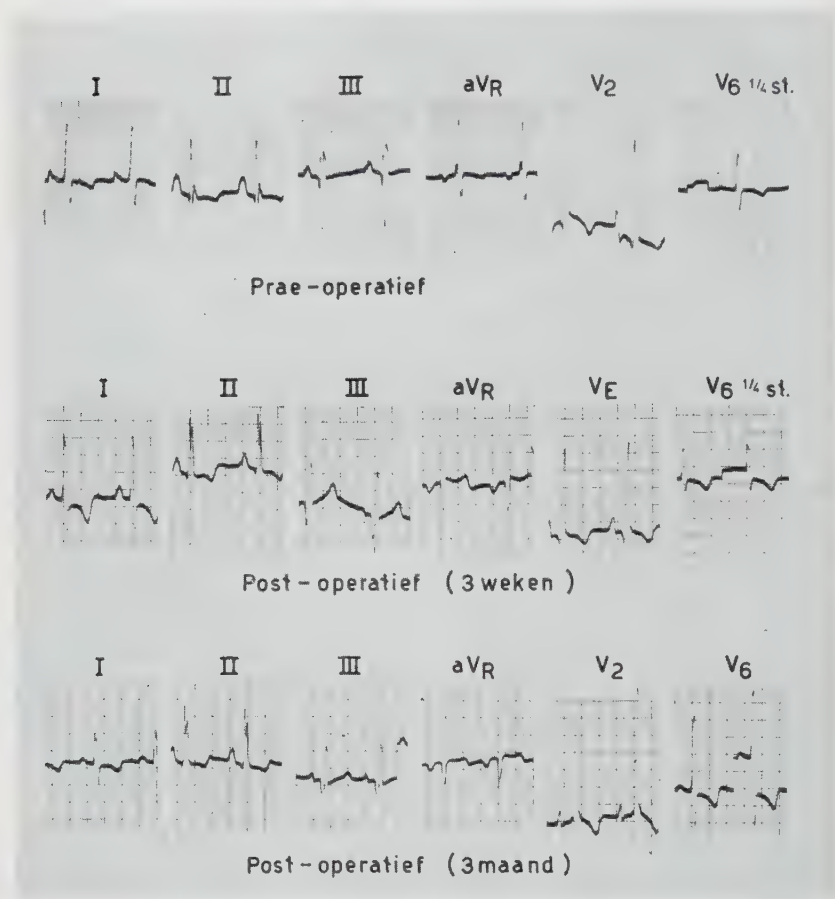
De arteriële zuurstofverzadiging bedroeg 90%, na zuurstofademen 100%. Er bestond een groot arterio-veneus verval.

De kleurstof-circulatiecurve was sterk afwijkend (afb. 9), de kortste circulatietijd verlengd.

Bij deze jongen kon de diagnose ernstige vorm van pulmonalisstenose met intact ventrikelseptum gesteld worden. Er bestond reeds een lage "cardiac output" gezien het grote arterio-veneuze verval en een ernstige tricuspidalisinsufficiëntie met verschijnselen van decompensatie.

Na medicamenteuze therapie onderging de jongen met succes een valvoplastiek onder hypothermie.

De electrocardiografische veranderingen respectievelijk één en drie maanden na operatie zijn weergegeven in afb. 22. Op het electrocardiogram dat één maand na



Afbeelding 22.

operatie werd geregistreerd zijn tekenen waarneembaar van een symptomatische pericarditis, na drie maanden is reeds een aanzienlijke verbetering in het electrocardiogram opgetreden.

Bij fysisch onderzoek was de thrill in de vierde intercostaal ruimte rechts reeds

direct na de operatie verdwenen, evenals het systolisch geruis op die plaats. Het systolische „stenotische” geruis in de tweede intercostaal ruimte links is verminderd in intensiteit en er is een duidelijk gespleten tweede toon boven het ostium pulmonale te horen. Wel is een vroeg-diastolische soufflé in de derde intercostaal ruimte links parasternaal na de operatie ontstaan. Het galoprhymie aan de apex en de daar gelocaliseerde diastolische soufflé zijn verdwenen.

Röntgenologisch blijkt het hart aanzienlijk in grootte te zijn afgenomen (plaat 8). De voor de operatie door de dilatatie gemaskeerde „poststenotisch” verwijde hoofdstam van de arteria pulmonalis is reeds vier dagen na de operatie duidelijk zichtbaar. Vier maanden na de valvoplastiek is het hart tot $\frac{4}{5}$ van de oorspronkelijke grootte teruggegaan.

Ook subjectief is de jongen sterk verbeterd: hij klaagt niet meer over vermoeidheid, de cyanose bij inspanning is verdwenen, evenals de dyspnoe d'effort.

Een dergelijk goed resultaat bij een zo ernstige vorm van pulmonalisstenose had nauwelijks verwacht kunnen worden bij toepassing van een transventriculaire valvotomie volgens BROCK.

Ook zou het operatierisico bij gebruik van deze methode aanzienlijk hoger zijn geweest door de ongetwijfeld slechte conditie van de hartspeer.

CONCLUSIE.

Het klinische beeld van de pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum is goed te definiëren. Het electrocardiogram is een waardevol hulpmiddel bij de bepaling van de ernst der stenose. Het Röntgenbeeld toont bij de valvulaire pulmonalisstenose naast een min of meer "poststenotisch" verwijde arteria pulmonalis vaak een normale of verminderde vulling van de longvelden.

Bij definitie wordt bij de pulmonalisstenose bij hartcatheterisatie een systolische drukgradiënt tussen de in rechter ventrikel en arteria pulmonalis heersende systolische druk gevonden.

De kleurstofcirculatiecurves tonen veelal een typische vorm.

Bij de indicatiestelling tot operatie zijn naast de in de rechter ventrikel heersende systolische druk ook symptomatologie, electrocardiografische en röntgenologische veranderingen van belang.

De resultaten van de transventriculaire valvotomie volgens BROCK bij kinderen zijn weinig bevredigend. Daarentegen is de valvoplastiek "à vue" volgens SWAN een betere methode dan de transventriculaire wijze van klepspleijting volgens BROCK.

Het postoperatief geregistreerde electrocardiogram blijkt een goede waardemeter te zijn voor het bepalen van het resultaat van de ingreep.

Besloten kan worden met de stelling, dat valvoplastiek "à vue" onder hypothermie bij pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum bij kinderen de aangewezen methode van behandeling is.

SAMENVATTING.

Dit proefschrift heeft een tweeledige strekking. In de eerste plaats wordt getracht een beeld te geven van het klinisch en fysiologisch onderzoek bij kinderen met een pulmonalisstenose en intact septum ventriculorum. In de tweede plaats worden de resultaten van chirurgische behandeling "à vue" met gebruikmaking van hypothermie beschreven en vergeleken met de resultaten van de transventriculaire methode.

In het Eerste Hoofdstuk wordt het klinische beeld van de pulmonalisstenose met gesloten ventrikelseptum bij een serie van zeven en zeventig kinderen beschreven. Meer dan 75% van de patiëntjes blijkt klachten te vertonen, bij hen staan klachten over vermoeidheid en dyspnoe op de voorgrond. Cyanose treedt zelden op, evenmin als het aannemen van de hurkhouding bij vermoeidheid. Bij fysisch onderzoek bleek bij alle kinderen het typische geruis in de tweede en derde intercostaal ruimte links aanwezig te zijn. Vaak werd dit geruis begeleid door een thrill. De tweede pulmonaaltone was vooral bij de ernstige vormen van pulmonalisstenose zacht of afwezig. Het electrocardiogram bleek een betrouwbare indicator te zijn om een ernstige vorm van pulmonalisstenose te onderscheiden van een matige. Het röntgenonderzoek bleek in zoverre van waarde te zijn, dat bij vrijwel alle gevallen van valvulaire pulmonalisstenose met intact septum ventriculorum de „stam" van de arteria pulmonalis verwijd was. De grootte van het hart bleek geen maatstaf te vormen voor het bepalen van de ernst van de stenose.

De patiënten werden op grond van gegevens verkregen bij hartcatheterisatie verdeeld in twee groepen. Eén groep met een maximale systolische druk in de rechter ventrikel boven 100 mm Hg (ernstige stenose) en een groep met een matige stenose, bij wie de systolische druk in de rechter ventrikel lager was dan 100 mm Hg.

In het Tweede Hoofdstuk worden de gegevens verkregen bij fysiologisch onderzoek samengevat. Catheterisatie van het rechter hart werd bij alle patiënten verricht. Van pulmonalisstenose werd gesproken, indien de systolische drukgradiënt tussen rechter ventrikel en arteria pulmonalis meer dan 20 mm Hg bedroeg. De systolische druk in de rechter ventrikel varieerde tussen 40 mm Hg en 280 mm Hg. De systolische druk in de arteria pulmonalis varieerde meestal tussen 10 mm Hg en 30 mm Hg. Bij drie en zeventig patiënten kon op grond van de terugtrekcurves besloten worden tot het bestaan van een valvulaire stenose. Bij de vier

overige bleek een infundibulaire stenose aanwezig te zijn. Onderverzading van het arteriële bloed met zuurstof werd uitsluitend bij tien patiënten met een ernstige pulmonalisstenose vastgesteld.

Van een en dertig patiënten werden methyleenblauw-circulatiecurves in detail bestudeerd. Bij twintig patiënten werd de verhouding tussen "disappearance-time" en "build-up time" kleiner gevonden dan 2 : 1. De verklaring van dit verschijnsel is mogelijk te vinden in het "jet-effect" van de door de vernauwde klep spuitende bloedstraal. Op het belang van selectief gebruik van methyleenblauw-circulatiecurves voor differentieel diagnostische doeleinden wordt gewezen.

Angiocardiografie als hulpmethode bij het onderzoek wordt slechts kort vermeld.

In het Derde Hoofdstuk wordt de literatuur over de prognose van de gemiddelde patiënt samengevat en worden indicaties voor operatie gegeven. De systolische drukgradiënt over de pulmonaalklep, tezamen met symptomatologie, electrocardiografische of röntgenologische veranderingen worden in de indicatiestelling betrokken.

Het Vierde Hoofdstuk geeft na een literatuuroverzicht van de techniek der valvotomie een overzicht van de resultaten van valvotomie, zonder gebruikmaking van hypothermie. Gegevens uit de literatuur worden vergeleken met de resultaten verkregen bij één en dertig patiënten, die transventriculaire valvotomie volgens BROCK ondergingen. De resultaten van de beschreven groep patiënten bleken ongeveer overeen te komen met die in de literatuur. Altijd bleef een gradiënt over de pulmonaalklep bestaan.

In Hoofdstuk Vijf wordt de techniek van de valvoplastiek "à vue" volgens SWAN besproken. De principes der hypothermie, noodzakelijk voor dit soort operatie, worden uiteengezet en onze resultaten vergeleken met die van SWAN.

Een korte bespreking wordt gewijd aan de techniek van de valvoplastiek, gevolgd door een uitgebreider overzicht over de veranderingen optredend tijdens hypothermie.

Tijdens hypothermie treden ernstige, reversibele veranderingen in de homeostasis van het organisme op.

De zuurstofconsumptie is tot de helft van normaal gedaald bij een temperatuur van 27° C. Minder wenselijke bijverschijnselen zijn een verhoogde oplosbaarheid van koolzuurdioxyde, een verschuiving in de "buffer base" en de vorming van organische zuren. Het gevolg van dit alles is een neiging tot acidose. Het serum kaliumgehalte daalt door

nog onbekende oorzaak. De verminderde werking van de gecompliceerde enzym systemen der bloedstolling veroorzaakt een versterkte bloedingsneiging. Ook de circulatie wordt sterk beïnvloed door de afkoeling. De bloeddruk en polsfrequentie dalen, de veneuze druk stijgt, het hartminutenvolume daalt. Ook het electrocardiogram toont typische veranderingen. Atriumfibrilleren treedt frequent op, evenals ventriculaire extrasystolie. De aanwezigheid van een "current of injury", het optreden van roffels ventriculaire extrasystolen en ventrikelfladderen of woelen zijn omineuze verschijnselen.

De gebruikelijke technieken om hypothermie te verkrijgen worden besproken en de complicaties der hypothermie, te weten ventrikelfibrilleren, decompensatie, bloeding, shock en subcutane vetnecrose aan een beschouwing onderworpen.

Vervolgens wordt de in de Groninger Chirurgische Universiteitskliniek toegepaste methode van immersiehypothermie beschreven. De paragraaf over hypothermie wordt besloten met het geven van enige richtlijnen voor de bewaking van de patiënt tijdens hypothermie. Voor de biochemische bewaking is het noodzakelijk in het bloed pH, „alkali-reserve" en kaliumgehalte te bepalen. Een respiratoire acidose wordt bestreden met hyperventilatie van de patiënt, een metabole met intraveneuze toediening van natriumbicarbonaat oplossing. Tegen het toedienen van te veel bicarbonaat wordt gewaarschuwd.

Electrocardiografische bewaking is voortdurend noodzakelijk om rhytmestoornissen tijdig te kunnen ontdekken en behandelen. Gedurende de hypothermie verdient toediening van een 5% invertsuiker oplossing als infusievloeistof aanbeveling. Gewezen wordt op het gevaar van het toedienen van citraatbloed tijdens operaties onder hypothermie. Citraat-arm, gedialyseerd en geoxygeneerd bloed verdient de voorkeur.

De resultaten verkregen bij elf patiënten met de methode der valvoplastiek onder hypothermie worden vergeleken met die van SWAN. Op grond van deze gegevens wordt besloten, dat de valvoplastiek onder hypothermie als chirurgische behandelingsmethode bij kinderen de voorkeur verdient boven de transventriculaire valvotomie volgens BROCK.

SUMMARY.

The purpose of this thesis is twofold. Firstly an attempt is being made to outline the clinical and physiological profile of pulmonary stenosis with intact ventricular septum in children. Secondly, the results of surgical treatment, using the hypothermic technique, are presented and compared with those obtained through the transventricular approach.

Chapter One presents the clinical picture of pulmonary stenosis with intact ventricular septum on the basis of observations in 77 children. It is pointed out, that less than 25% of these patients are asymptomatic; among the others fatigue and dyspnea are the main complaints. Cyanosis and squatting are relatively rare. On physical examination a 2nd—3rd left interspace, rough, systolic murmur, often accompanied by a thrill and diminished pulmonary closure, is the principal finding.

Complete electrocardiograms were available in 27 patients, 15 of these failed to show abnormalities, the others revealed varying degrees of right ventricular and right atrial hypertrophy.

Complete radiological examinations, including radiograms and fluoroscopy were done on 67 patients. In about $\frac{1}{3}$ of these patients the PA view failed to show cardiac enlargement. In $\frac{2}{3}$ of them slight to moderate occasionally even maximal cardiac enlargement, involving principally the right atrium, right ventricle and pulmonary artery was shown. The pulmonary vasculature varied between normal and diminished. The main trunk of the pulmonary artery was almost always dilated.

Correlating these clinical observations with the physiological data the patient material was divided into two groups. Those with severe stenosis had peak, systolic, resting pressures in the right ventricle of over 100 mm Hg, whereas those designated as having moderate stenosis showed right ventricular systolic pressures below this value. The patients with severe stenosis had more symptoms and often earlier than those with a moderate stenosis. The pulmonary closure on the whole was more diminished in the severe group and cyanosis was only seen in children with severe valvular obstruction. The electrocardiogram seemed the most sensitive clinical tool in the differentiation of the two groups; all the children with a high right ventricular pressure showed either an R_{V1} of more than 20 mm or severe P-pulmonale or marked right ventricular strain pattern.

The X-ray examination was helpful in the cases with maximal stenosis

and cardiac failure where severe cardiac dilatation was present; also the pulmonary vasculature was on the whole more diminished in the severe cases than in the mild ones.

The Second Chapter summarizes the physiological observations. Right heart catheterization was performed in all patients. By definition all had a systolic gradient between the right ventricle and the pulmonary artery. The right ventricular systolic pressures varied from 280 mm Hg to 40 mm Hg, whereas the pulmonary artery systolic pressure in all but one instance was maintained between 10 and 30 mm Hg. The withdrawal curves suggested the presence of valvular stenosis in 73 instances. Arterial unsaturation (below 91%) was observed in 10 patients, all with right ventricular pressures over 100 mm Hg. "Giant a-waves" in the right atrial tracing were also seen only in individuals with severe stenosis.

The dye-dilution curves of 31 patients were studied in detail. The ratio between "disappearance-time" and "build-up time" which varies normally between 2/1—3/1 has been found in 20 of 31 individuals smaller than 2/1. It is suggested that the smaller intrathoracic blood volume due to the "jet effect" may be responsible for this change.

The use of the dye-dilution technique in the differentiation of the tetralogy of FALLOT versus the pulmonary stenosis with intact ventricular septum is also discussed. Angiocardiography, because of the lack of personal experience, is only briefly mentioned.

In the Third Chapter the literature regarding the prognosis of the average patient is reviewed and indications for operation are outlined. There are ample observations to suggest that individuals with slight stenosis may live to advanced age and be fully active.

Contrariwise according to the rather meager data available, patients with severe stenosis of the pulmonary artery have a limited life expectancy, on the average possibly around 21—22 years.

Thus the assumption is made that only patients with severe stenosis should be considered candidates for operation, at least for the time being.

The stenosis, for purposes of therapy, is considered to be serious if the systolic gradient across the pulmonary valve, is at least 50 mm Hg. Patients with a less severe gradient are not presently considered to be suitable subjects to surgery. Within the group with a gradient of 50 mm Hg or over those which have definite cardiovascular symptoms are candidates for operation. Surgical relief of the stenosis should be considered an emergency in those patients who, in addition to a high gradient, also have evidences of right sided congestive failure.

Children with a systolic pressure gradient of over 50 mm Hg but without symptoms should be operated upon if there is electrocardiographic evidence of severe right ventricular strain pattern, radiological evidence of significant cardiac enlargement or definite progression through the years in the electrocardiogram or the X-ray.

Asymptomatic individuals without the above findings should be followed carefully in the outpatient department to determine the optimal timing of the eventually, necessary surgical relief.

The Fourth Chapter reviews the results of pulmonary valvotomy without open heart surgery as compiled from the literature and our own data.

The most often used procedure within this group is the one advocated by BROCK consisting of a transventricular approach to the valve.

Over 128 patients with postoperative catheterizations have been published and apparently, even in the hands of the most skillful individuals, the results are not perfect. A gradient across the valve always persists after operation and the right ventricular pressure is seldom reduced below 75 mm Hg. On the other hand the operation seems quite safe and fatalities are limited practically to individuals with markedly diminished cardiac reserve.

Our own results with this type of surgery on 31 patients are approximately the same as those cited in the literature.

SØNDERGAARD and DUBOST approach the pulmonary valve from the pulmonary artery. We have no personal experience with these methods, but according to the literature the results are comparable to those obtained with the BROCK procedure.

Chapter Five discusses the technique of valvoplasty under direct vision from the pulmonary artery side as proposed by SWAN. The principles of hypothermia necessary for the performance of this operation and our own operative results, compared with those of SWAN, are presented.

In order to be able to split the pulmonary valve from the pulmonary artery with vision unobstructed by the blood stream, the circulation has to be completely interrupted for some minutes. The central nervous system under ordinary circumstances cannot tolerate the occlusion of the circulation for more than 3 minutes, a time insufficient for comfortable performance of pulmonary valvoplasty. The work of BIGELOW and BOEREMA suggested the lowering of the body temperature to 26° C. as a suitable means for enabling the central nervous system to tolerate

complete anoxia for many minutes. "Surface cooling" is usually accomplished by placing the anesthetized patient either on an rubber bag filled with ice or in a tub filled with ice water. In the group of methods designated as "central" cooling, venous or arterial blood is cooled directly. Within a matter of less than one hour the desired temperature is usually reached, anesthesia can be stopped and the operation may be performed. The heart is made bloodless by tying off first the caval veins, followed half a minute later by closing the aorta and the pulmonary artery.

The pulmonary valve usually can be satisfactory split within 5—6 minutes, after which the vessels are untied, circulation is resumed, the chest is closed and the patient is rewarmed.

During hypothermia severe, fortunately reversible changes in the body homeostatic mechanism take place. The most desirable biochemical change and the prime purpose of the hypothermia is the lowering of the oxygen-consumption to 50% of normal at a temperature of 27° C. Accompanying this, and less desirable, are the increase in the solubility of CO₂, a shift in the composition of the "buffer base" and the production of organic acids. As a result of these and many other factors a tendency to acidosis ensues. The potassium level in the serum drops for reasons not clearly understood. The inhibition of the complicated enzym-systems involved in blood clotting mechanism results in bleeding tendency.

The circulation is also deeply affected by cooling. The blood pressure and the pulse rate drop. Venous pressure increases; a drop in cardiac output, commensurate to the drop in oxygen consumption, is noted. On rewarming the cardiac output lags behind the rising oxygenconsumption.

The typical electrocardiographic changes noted are: 1. bradycardia, 2. prolongation of QTc, 3. conduction disturbances.

Atrial fibrillation and occasional premature beats are common but not necessary ominous signs. The presence of "current of injury", the appearance of bursts of ventricular premature beats and of course ventricular flutter and fibrillation are danger signals. Many of these more severe changes occur during rewarming.

In the Surgical Department of Groningen University surface cooling is employed by immersion in ice water, rewarming is accomplished by immersion in warm water. The patient is cooled to a temperature of about 29—30° C.

During the operation frequent checks are made of the pH, CO₂ and

K⁺ in the blood. An indwelling arterial needle registers the blood-pressure. An electrocardiogram is continuously monitored. A continuous intravenous drip with 5% invert sugar is administered. According to the biochemical data obtained, the acid-base balance is maintained with the administration of measured amounts of NaHCO₃ and regulation of the respiratory volume. In case of appearance of multiple ventricular premature beats „PRONESTYL” is given.

Ventricular fibrillation is counteracted by increased oxygen intake, massage, the administration of intracardiac calcium and electric defibrillation. If major blood-loss or shock occurs citrate- and sodium-poor, oxygenated blood is administered. The results of the hypothermic pulmonary valvoplasty are on the whole considerably better than those obtained with the “blind” procedures.

SWAN's results indicate a drop of the right ventricular pressure to normal in all cases. The mortality in 25 patients was zero.

Our own results on 11 patients tend to support SWAN's observation. We have lost only one patient, all the others had a most satisfactory post-operative course.

Of the 8 patients restudied, 7 had right ventricular pressures below 40 mm Hg. One boy with maximal pulmonary stenosis and cardiac failure preoperatively, had a right ventricular pressure four months after operation of 75 mm Hg.

On the basis of these data we believe, that the open heart technique is much preferable to the closed approach in the surgery of pulmonary stenosis with intact ventricular septum.

LITERATUUR.

- ABRAHAMS, D. G., WOOD, P., Brit. Heart J. 13 : 519, 1951
- ADAMS-RAY, J., HAGBERG, S., HJELMSTRÖM, P., Acta Chir. Scand. 109 : 261, 1955
- ALIMURUNG, M. M., JOSEPH, L. G., NADAS, A. S., MASSELL, B. F., Circulation 4 : 420, 1951
- ALLANBY, K. D., CAMPBELL, M., Guy's Hosp. Rep. 98 : 18, 1949
- AVERY, E. E., J. Thor. Surg. 28 : 504, 1954
- BADEN, H., Acta Chir. Scand. 109 : 174, 1955
- BAILEY, C. P., COOKSON, B. A., DOWNING, D. F., NEPTUNE, W. B., J. Thor. Surg. 27 : 73, 1954
- BAILEY, C. P., Philadelphia, Lea & Febiger, 1955
- BARBOUR, H. G., MCKAY, E. A., GRIFFITH, W. P., Am. J. Physiol. 140 : 9, 1943
- BAZETT, H. C., Heart 7 : 353, 1920
- BEEKHUIS, H., Acad. proefschrift, Groningen, 1954
- BIGELOW, W. G., LINDSAY, W. K., HARRISON, R. C., GORDON, R. A., GREENWOOD, W. F., Am. J. Physiol. 160 : 125, 1950
- BIGELOW, W. G., CALLAGHAN, J. C., HOPPS, J. A., Ann. Surg. 132 : 531, 1950
- BIGELOW, W. G., LINDSAY, W. K., GREENWOOD, W. F., Ann. Surg. 132 : 849, 1950
- BIGELOW, W. G., MUSTARD, W. T., EVANS, J. G., J. Thor. Surg. 28 : 463, 1954
- BILLROTH, T., A. Hirschwald, Berlin, 1913
- BING, R. J., VANDAM, L. D., GRAY, F. D., Jr., Bull. John Hopkins Hosp. 80 : 107, 1947
- Pulmonary Stenosis with Normal Aortic Root.
- The Liver Volume in Hypothermia Followed by Rapid Heating in the Dog.
- The Unipolar Precordial and Extremity Electrocardiogram in Normal Infants and Children.
- Congenital Pulmonary Stenosis with Closed Ventricular Septum.
- Discussie by Swan, H., Cleveland, H. C., Mueller, H., Blount, S. G.: Pulmonic valvular stenosis. Results and technique of open valvuloplasty.
- Pressure Measurements in the Right Ventricle During Pulmonary Valvulotomy.
- Cardiac Surgery under Hypothermia.
- Surgery of the Heart.
- Water Shifts in Deep Hypothermia.
- An Analysis of the Time-relations of Electrocardiograms.
- Circulatietijden bij Kinderen met Aangeboren Hartgebreken, Bepaald met Behulp van Kleurstofinjectie.
- Oxygen Transport and Utilization in Dogs at Low Body Temperatures.
- General Hypothermia for Experimental Intracardiac Surgery.
- Hypothermia, Its Possible Role in Cardiac Surgery.
- Some Physiologic Concepts of Hypothermia and Their Application to Cardiac Surgery.
- Vermeld in JEGER, E., Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens.
- Physiological Studies in Congenital Heart Disease. I Procedures.

- BING, R. J., HAMMOND, M. M., HANDELSMAN, J. C., POWERS, S. R., SPENCER, F. C., ECKENHOFF, J. E., GOODALE, W. T., HAFKENSCHIEL, J. H., KETTY, S. S., *Am. Heart J.* 38 : 1, 1949
- BING, R. J., REBER, W., SPARKS, J. E., BALBONI, F. A., VITALE, A. G., HANLON, M., *J.A.M.A.* 154 : 127, 1954
- BLAIR, E., SWAN, H., BLOUNT, S. G. Jr., Abstracts of Papers, 2nd European Congress of Cardiology, Stockholm, 1956
- BLALOCK, A., TAUSSIG, H. B., *J.A.M.A.*, 128 : 189, 1945
- BLALOCK, A., KIEFFER, R. F., *Ann. Surg.* 132 : 496, 1950
- BLOMHERT, G., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 98 : 429, 1954
- BLOUNT, S. G. Jr., KOMESU, S., MCCORD, M. C., *New England J. Med.* 248 : 5, 1953
- BLOUNT, S. G. Jr., MCCORD, M. C., KOMESU, S., LANIER, R. R., *Radiol.* 62 : 161, 1954
- BLOUNT, S. G. Jr., MCCORD, M. C., KOMESU, S., LANIER, R. R., *Radiol.* 62 : 337, 1954
- BOEKELMAN, M. TH.
- BOERÉ, L. A., *Irish J. Med. Science* 387, 1956
- BOEREMA, I., WILDSCHUT, A., SCHMIDT, W. J. H., BROEKHUYSEN, L., *Arch. Chir. Neerl.* 3 : 25, 1951
- BOESEN, I., LIND, J., MERRILD-HANSEN, B., ROSENDAL, Th., STORM, O., WEGELIUS, C., *Brit. Heart J.* 18 : 355, 1956
- BONHAM-CARTER, R. E., *Maandschr. Kindergeneesk.* 22 : 305, 1954
- BRANNON, E. S., WEENS, H., WARREN, J. V., *Am. J. M. Sc.* 210 : 480, 1945
- BREWIN, E. G., GOULD, R. P., NASHAT, F. S., NEIL, E., *Guy's Hosp. Rep.* 104 : 177, 1955
- BRINKMAN, R., 1957
- The Measurement of Coronary Blood Flow, Oxygen Consumption and Efficiency of the Left Ventricle in Man.
- Congenital Pulmonary Stenosis.
- A Study of the Cardiovascular Changes During Cooling and Rewarming in Human Subjects Undergoing Total Circulatory Occlusion.
- The Surgical Treatment of Malformations of the Heart in Which there is Pulmonary Stenosis or Pulmonary Atresia.
- Valvulotomy for the Relief of Congenital Pulmonic Stenosis with Intact Ventricular Septum. Report of 19 Operations by the Brock Method.
- Grondbeginselen van de Huishouding van Water en Electrolyten.
- Asymptomatic Isolated Valvular Pulmonary Stenosis.
- Isolated Valvular Pulmonic Stenosis. Clinical and Physiologic Response to Open Valvuloplasty.
- Roentgen Aspects of Isolated Valvular Pulmonic Stenosis.
- Persoonlijke mededeling 1957.
- Hypothermia, its Principles and Biochemical Control.
- Experimental Researches into Hypothermia as an Aid in the Surgery of the Heart.
- The Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants by Catheterization and Selective Angiocardigraphy.
- Syndrome Associated with Congenital Heart Disease.
- Atrial Septal Defect. Study of Hemodynamics by the Technique of Right Heart Catheterization.
- An Investigation of Problems of Acid-Base Equilibrium in Hypothermia.
- De Koolzuurwaarden by Hypothermie. Voordracht Boerhaave Cursus Anaesthesiologie, Leiden, 1957.

- BROCK, R. C., Brit. Med. J. 2 : 1121, 1948
- BROCK, R. C., Brit. Med. J. 2 : 399, 1949
- BROCK, R. C., CAMPBELL, M., Brit. Heart J. 12 : 377, 1950
- BROCK, R. C., CAMPBELL, M., Brit. Heart J. 12 : 403, 1950
- BROCK, R. C., ROSS, D. N., Guy's Hosp. Rep. 104 : 99, 1955
- BROWN, E. B., Jr., MILLER, F., Am. J. Physiol. 169 : 56, 1952
- BUCHEM, van, F. S. P., Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 97 : 572, 1953
- BUCHEM, van, F. S. P., Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 97 : 2696, 1953
- BUCHEM, van, F. S. P., Lecture 5th international postgraduate course in fundamentals of thoracic clinical science and surgery, Groningen 1955
- BUCHEM, van, F. S. P., Circulation 14 : 9, 1956
- BUNKER, J. P., STETSON, J. B., COE, R. C., GRILLO, H. C., MURPHY, A. J., J.A.M.A. 157 : 1361, 1955
- BURTON, A. C., EDHOLM, O. G., London, Arnold, 1955
- CAFFEY, J., Chicago, Year Book Publishers Inc. 1950, 2nd ed.
- CALLAGHAN, J. C., MCQUEEN, D. A., SCOTT, J. W., BIGELOW, W. G., Arch. Surg. 68 : 208, 1954
- CAMPBELL, M., Brit. Heart J., 16 : 273, 1954
- CAMPBELL, M., BROCK, R. C., Brit. Heart J. 17 : 229, 1955
- CAPRETTI, G., BEZZI, E., LUCCINI, R., G. Clin. Med. 34 : 1029, 1953. Abstr. J.A.M.A. 154 : 453, 1954
- CASTELLANOS, A., PEREIRAS, R., GARCIA, A., Presse Med. 46 : 1474, 1938
- CIOCATTO, E., CATTANEO, A. D., Minerva Anesthesiol. 19 : 285, 1953. Abstr. J.A.M.A. 154 : 873, 1954
- COLLINS, H. A., STAHLMAN, M., SCOTT, H. W. Jr., Ann. Surg. 138 : 880, 1953
- Pulmonary Valvulotomy for the Relief of Congenital Pulmonary Stenosis.
- The Surgery of Pulmonary Stenosis.
- Valvulotomy for Pulmonary Valvular Stenosis.
- Infundibular Resection or Dilatation for Infundibular Stenosis.
- Hypothermia, Part III: The Clinical Application of Hypothermic Techniques.
- Ventricular Fibrillation Following a Rapid Fall in Alveolar Carbon Dioxide Concentration.
- Diagnostiek en Behandeling van Pulmonalisstenose.
- Dilatatie van de Arteria Pulmonalis bij Pulmonalisstenose.
- Diagnosis and Treatment of Pulmonary Stenosis.
- Dilatation of the Pulmonary Artery in Pulmonary Stenosis.
- Citric Acid Intoxication.
- Man in a Cold Environment.
- Pediatric X-Ray Diagnosis.
- Cerebral Effects of Experimental Hypothermia.
- Simple Pulmonary Stenosis. Pulmonary Valvular Stenosis with a Closed Ventricular Septum.
- The Results of Valvotomy for Simple Pulmonary Stenosis.
- Behavior of Electrocardiogram in General Controlled Hypothermia.
- L'Angiocardiographie Chez l'Enfant.
- Physiopathology and Technique of Controlled Hypothermia Combined with Administration of Ganglioplegics.
- The Occurrence of Subcutaneous Fat Necrosis in an Infant Following Induced Hypothermia Used as an Adjunct in Cardiac Surgery.

- CONNOLLY, D. C., LEV, R., KIRKLIN, J. W., WOOD, E. H., Proc. Staff Meet. Mayo Clinic., 28 : 65, 1953
- CONWAY, E. J., Science 113 : 270, 1951
- COURNAND, A., RANGES, H. A., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 46 : 462, 1941
- COURNAND, A., International Congress of Pediatrics, New York 1947
- COVINO, B. G., HEGNAUER, A. H., Am. J. Physiol. 181 : 553, 1955
- CRANSTON, W. I., PEPPER, M. C., ROSS, D. N., J. Physiol. 127 : 380, 1955
- CRISMON, J. M., Arch. Int. Med. 74 : 235, 1944
- CURRENS, J. H., KINNEY, T. D., WHITE, P. D., Am. Heart J. 30 : 491, 1945
- DARROW, D. C., New England J. Med. 233 : 91, 1945
- DARROW, D. C., J.A.M.A. 162 : 1310, 1956
- DELORME, E. J., Lancet ii : 914, 1952
- DELORME, E. J., Brit. Med. Bull. 11 : 221, 1955
- DEXTER, L., BURWELL, C. S., HAYNES, F. W., SEIBEL, R. E., Bull. New England Med. Cent. 8 : 113, 1946
- DILL, D. B., FORBES, W. H., Am. J. Physiol. 132 : 685, 1941.
- DONZELOT, E., METIANU, C., DURAND, M., Arch. Mal. du Coeur 45 : 97, 1952
- DONZELOT, E., d'ALLAINES, F., Paris, Masson et Cie, 1954
- DOTTER, C. T., Circulation 14 : 509, 1956
- DOW, J. W., LEVINE, H. D., ELKIN, M., HAYNES, F. W., HELLEMS, H. K., WHITTENBERGER, J. W., FERRIS, B. G., GOODALE, W. T., HARVEY, W. P., EPPINGER, E. C., DEXTER, L., Circulation 1 : 267, 1950
- DOWNING, D. F., BAILEY, C. P., GLOVER, R. P., Pediatrics 7 : 230, 1951
- The Problem of Isolated Valvular Versus Infundibular Pulmonic Stenosis with Particular Reference to Cardiac Catheterization Data and Records Obtained at the Time of Operation.
- Biological Performance of Osmotic Work. A Redox Pump.
- Catheterization of the Right Auricle in Man.
- Cardiac Catheterization in the Diagnosis of Congenital Heart Disease: A Report.
- Ventricular Excitability Cycle. Its Modification by pH and Hypothermia.
- Carbon Dioxide and Control of Respiration During Hypothermia.
- Effect of Hypothermia on the Heart Rate, the Arterial Pressure and the Electrocardiogram of the Rat.
- Pulmonary Stenosis with Intact Interventricular Septum: Report of Eleven Cases.
- Body-fluid Physiology: The relation of Tissue Composition to Problems of Water and Electrolyte Balance.
- Physiological Basis of Potassium Therapy.
- Experimental Cooling of the Blood Stream. Preliminary Communication.
- Hypothermia.
- Venous Catheterization for the Diagnosis of Congenital Heart Disease.
- Respiratory and Metabolic Effects of Hypothermia.
- Les Hypertrophies Ventriculaires Droites dans les Cardiopathies Congénitales.
- Traité des Cardiopathies Congénitales.
- Editorial: Diagnostic Cardiovascular Radiology. A Changing Scene.
- Uncomplicated Pulmonary Stenosis.
- Brock Procedure for the Relief of Pulmonary Stenosis in the Tetralogy of Fallot.

- DOYEN, E., *Presse med.* 21 : 860, 1913
- DRIPPS, R. D., SLOCUM, H. C., HUGHES, C. W., BARILA, T. G., Office of Public Information, Department of Defense, Washington, D.C.
- DUBOST, Ch., DURAND, M., METIANU, C., 1954
- DUBOST, Ch., DURAND, M., METIANU, C., 1954
- DUBOST, Ch., in LAM, C. R.: Cardiovascular Surgery. Philadelphia, W. B. Saunders Cy, 1955
- DURAND, M., METIANU, C., 1954
- ECKSTEIN, J. W., JANUARY, L. E., ODELL, J. E., CULBERTSON, J. W., *Circulation* 12 : 699, 1955
- EDWARDS, W. S., TULUY, S., REBER, W. E., SEIGAL, A., BING, R. J., *Ann. Surg.* 139 : 275, 1954
- EERLAND, L. D., BUCHEM, van, F. S. P., *Proceed. Koninkl. Nederl. Acad. v. Wetensch. Series C*, 55 : 118, 1952
- EERLAND, L. D., *Proceed. Koninkl. Nederl. Acad. v. Wetensch.* 1957, Series C, 60 : 117, 1957
- EKSTRÖM, G., LUNDBERG, A., MÖLLER, T., *Acta Paediatrica (Uppsala)* 45 : 32, 1956
- ELKINTON, J. R., DANOWSKI, T. S., Baltimore, Williams & Wilkins Cy, 1955
- ELLIOT, H. W., CRIMSON, J. M., *Am. J. Physiol.* 151 : 366, 1947
- EMSLIE-SMITH, D., LOWE, K. G., HILL, I. G. W., *Brit. Heart J.* 18 : 29, 1956
- ENGEL, F. L., MARTIN, S. P., TAYLOR, H., *Bull. John Hopkins Hosp.* 84 : 285, 1949
- ENGELHARDT, J., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 99 : 2107, 1955
- FAY, T., HENNY, G. C., *Surg., Obst. and Gynec.* 66 : 512, 1938
- Chirurgie des Malformations Congénitales ou Acquises du Coeur.
- Report to the Surgeon General: Hypothermia and Hibernation as Observed in Great Britain and France, January 13—February 1, 1954.
- In DONZELOT, E., d'ALLAINES, F., *Traité des cardiopathies congénitales.* Paris, Masson et Cie, 1954.
- In DONZELOT, E., d'ALLAINES, F., *Traité des cardiopathies congénitales.* Paris, Masson et Cie, 1954, blz. 771.
- Voordracht tijdens International Symposium on Cardiovascular Surgery.
- In DONZELOT, E., d'ALLAINES, F., *Traité des cardiopathies congénitales.* Paris, Masson et Cie, 1954.
- The Electrocardiogram and Right Ventricular Systolic Pressure in Patients with Valvular Pulmonic Stenosis and Intact Interventricular Septum.
- Coronary Blood Flow and Myocardial Metabolism in Hypothermia.
- The Operative Treatment of Pulmonary Stenosis by Valvulotomy. II.
- Transventricular or Transpulmonary Valvulotomy in Stenosis of the Pulmonary Valve?
- Postoperative Studies of Pulmonary Stenosis Without Aortic Overriding.
- The Body Fluids.
- Increased Sensitivity of Hypothermic Rats to Injected Potassium and the Influence of Calcium, Digitalis and Glucose on Survival.
- The Intracardiac Electrogram as an Aid in the Localization of Pulmonary Stenosis.
- Relation of Potassium to Neurological Manifestations of Hypocalcemic Tetany.
- De Chirurgische Behandeling van Pulmonalis- en Infundibulumstenose.
- Correlation of Body Segment Temperatures and Its Relations to the Location of Carcinomatous Metastasis.

- FLEMING, P. R., MUIR, F. H., Brit. Heart J. 19 : 59, 1957
- FORSSMANN, W., Klin. Wochenschr. 8 : 2085, 1929
- FOWLER, N. O., MANNIX, E. P., NOBLE, W., Circulation Research 4 : 8, 1956
- FRENKEL, M., Acad. Proefschrift Amsterdam 1953
- GALLIGAN, J. J., ADAMS, F. H., JORGENSEN, J., J. Pediat. 41 : 562, 1952
- GEIGER, J., New York Acad. Med. Bull. 16 : 323, 1940
- GLENN, W. W. L., HARNED, H. S., Jr., GOODYER, A. V. N., Circulation 14 : 942, 1956
- GLOVER, R. P., O'NEILL, T. J. E., CONTEGO, H., MCAULIFFE, T. C., WELLS, R. E., J. Thor. Surg. 28 : 481, 1954
- GORLIN, R., GORLIN, S. G., Am. Heart J. 41 : 1, 1951
- GREENE, D. G., BALDWIN, E. DE F., BALDWIN, J. S., HIMMELSTEIN, A., ROH, C. E., COURNAND, A., Am. J. Med. 6 : 24, 1949
- GROEN, J., WILLEBRANDS, A. F., FRENKEL, M., Het Hormoon, 18 : 78, 1953/54
- GROSS, R. E., Philadelphia, Saunders Co., 1953
- HALBERTSMA, Tj., Maandschr. Kinder-geenesk. 3 : 263, 1934
- HALDANE, J. S., New Haven, Yale University Press, 1922
- HARRIS, A. S., BISTENI, A., RUSSEL, R. A., BRIGHAM, J. C., FIRESTONE, J. E., Science 119 : 200, 1954
- HEEROMA, K., Acad. Proefschrift, Groningen 1946
- HEGNAUER, A. H., SHRIBER, W. J., HATERIUS, H. O., Am. J. Physiol. 161 : 455, 1950
- HEGNAUER, A. H., D'AMATO, H. D., FLYNN, J., Am. J. Physiol. 167 : 63, 1951
- HENDERSON, L. J., Am. J. Physiol. 21 : 427, 1908
- Electrocardiographic Changes in Induced Hypothermia in Man.
- Die Sondierung des Rechten Herzens.
- Some Effects of Partial Pulmonary Valvectomy.
- Kaliumdepletie en Hypokaliaemie.
- Congenital Pulmonary Stenosis Without Cyanosis.
- General Chrymotherapy. A Symposium. Basal Metabolism Determinations. Transarterial Pulmonary Valvulotomy in the Functioning Heart. A Digital and Instrumental Approach Through a Diverticulum.
- The Surgery of Infundibular Pulmonic Stenosis with Intact Ventricular Septum. (A Type of "Pure" Pulmonic Stenosis). Hydraulic Formula for Calculation of the Stenotic Mitral Valve, Other Cardiac Valves and Central Circulatory Shunts.
- Pure Congenital Pulmonary Stenosis and Idiopathic Congenital Dilatation of the Pulmonary Artery.
- Stoornissen in de Kaliumhuishouding en hun betekenis voor de Geneeskundig-Chirurgische Practijk.
- The Surgery of Infancy and Childhood.
- Over Scleroedeem, Sclerema Adiposum en Diffuse Sclerodermie bij Zuigelingen. Respiration.
- Excitatory Factors in Ventricular Tachycardia Resulting from Myocardial Ischemia. Potassium a Major Excitant.
- Enige gegevens betreffende de Leerlingen van de Scholen voor Buitengewoon Onderwijs voor Zwakzinnigen te Groningen.
- Cardiovascular Response of the Dog to Immersion Hypothermia.
- Influence of Intraventricular Catheters on the Course of Immersion Hypothermia in the Dog.
- Theory of Neutrality Regulation in Animal Organism.

- HICKS, C. E., MCCORD, M. C., BLOUNT, S. G., Jr., *Circulation* 13 : 21, 1956
- HOFF, H. E., STANSFIELD, H., *Am. Heart J.*, 38 : 193, 1949
- HOLMAN, E., *J. Thor. Surg.* 28 : 109, 1954
- HOMAN VAN DER HEIDE, J. N., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 100 : 2254, 1956
- HOMAN VAN DER HEIDE, J. N., 1957
- HOSIER, D. M., PITTS, J. L., TAUSSIG, H. B., *Circulation* 14 : 9, 1956
- HOUBEN, M. L. M., *Acad. Proefschrift*, Amsterdam 1955
- HUMPHREYS, G. H., POWERS, S., FITZPATRICK, H., LANMAN, B. M., *Surgery* 35 : 9, 1954
- HUIZINGA, T., 1957
- JONGBLOED, J., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 89 : 351, 1945
- JONXIS, J. H. P., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 97 : 2435, 1953
- JONXIS, J. H. P., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 98 : 455, 1954
- JONXIS, J. H. P., BOEVE, J. H. W., *Acta Med. Scand.* 155 (fasc. II) : 157, 1956
- KIRKLIN, J. W., CONOLLY, D. C., ELLIS, F. H., BURCHELL, H. B., EDWARDS, J. E., WOOD, E. H., *Circulation* 8 : 849, 1953
- KITTLE, C. F., SANTOS, E. M., DIMOND, E. G., *Amer. Surgeon (Baltimore)* 22 : 80, 1956
- KJELLBERG, S. R., MANNHEIMER, E., RUDHE, U., JONSSON, B., *Chicago, Year Book Publ., Inc.*, 1955
- KNOCKER, PH., *Lancet* ii : 837, 1955
- LABORIT, H., HUGUENARD, P., *Presse Med.* 59 : 1329, 1951
- LAM, C. R., *Philadelphia, W. B. Saunders Co.*, 1955
- Electrocardiographic Changes During Hypothermia and Circulatory Occlusion.
- Ventricular Fibrillation Induced by Cold.
- The Obscure Physiology of Poststenotic Dilatation: Its Relation to the Development of Aneurysms.
- Een Toestel voor Afkoeling van het Stromende Bloed. Verslag vergadering Ned. Ver. v. Thoraxchirurgie d.d. 12-11-1955.
- Persoonlijke mededeling.
- Results of Valvulotomy for Valvular Pulmonary Stenosis with Intact Ventricular Septum. Analysis of Sixty-Nine Patients.
- Congenitale Pulmonalisstenose met Intact Septum Ventriculorum.
- Pulmonary Valvulotomy. Results of Operation in Twenty-Five Cases.
- Persoonlijke mededeling.
- Physiologische Verschijnselen en Therapeutische Richtlijnen bij Extreem Lage Lichaamstemperaturen.
- De Circulatietijd bij Kinderen. Verslag Ned. Ver. v. Kindergeneeskunde, d.d. 23-11-1952.
- Demonstratie Zevende Internationale Congres voor Kindergeneeskunde, Havana 12—17 oktober 1953.
- A Spectrophotometric Determination of Oxygen Saturation in Small Amounts of Blood.
- Problems in the Diagnosis and Surgical Treatment of Pulmonic Stenosis with Intact Ventricular Septum.
- Persistent Right Bundle Branch Block Due to Pulmonic Valvotomy and Infundibulectomy.
- Diagnosis of Congenital Heart Disease.
- Effects of Experimental Hypothermia on Vital Organs.
- l'Hibernation Artificielle Par Moyens Pharmacodynamiques et Physiques en Chirurgie.
- Cardiovascular Surgery. Proceedings of the Symposium Held at Henry Ford Hospital, Detroit Mich.

- LANDTMAN, B., *Circulation* 10 : 859, 1954
- LAUBRY, CH., PEZZI, C., Paris, Ballière et Fils, 1921
- LEWIS, F. J., TAUFIC, M., *Surgery* 33 : 52, 1953
- LILLEHEY, C. W., WINCHELL, P., ADAMS, P., BARONOFKY, ADAMS, F., VARCO, R. L., *Am. J. Med.* 20 : 756, 1956
- LIND, J., WEGELIUS, C., *Advances in Pediatrics* 5 : 154, 1952
- LOELIGER, A. E., 1957
- LOOKEREN CAMPAGNE, VAN, G. J., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 85 : 1346, 1941
- LURIE, P. R., SHUMACKER, H. B., *Circulation* 8 : 345, 1953
- MACKAY, J. L., *Am. J. Physiol.* 151 : 469, 1947
- MANNHEIMER, E., JONSSON, B., *Acta paediat, supp.* 100 : 167, 1954
- MEAKINS, J. C., St. Louis, C.V. Mosby Cy, 1940, 3rd ed. Ch. 5
- MELROSE, D. G., DREYER, B., BENTALL, H. H., BAKER, J. B. E., *Lancet* 269 : 21, 1955
- MOLLISON, P. L., Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1956
- MOOK, H. W., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 97 : 3002, 1953
- MULLER, W. H., LONGMIRE, W. P., *Surgery* 30 : 29, 1951
- MUNK, J., *Maandschr. Kindergeneesk.* 6 : 12, 1937
- MYERS, G. B., KLEIN, H. A., STOFER, B. E., *Am. Heart J.* 35 : 1, 1948
- NADAS, A. S., Philadelphia, W.B. Saunders Cy, 1957
- NELSON, W. E., Philadelphia, W.B. Saunders Cy, 1954
- NEW YORK HEART ASSOCIATION, New York, New York Heart Association, 1953
- Postoperative Changes in the Electrocardiogram in Congenital Heart Disease I. Pure Pulmonary Stenosis.
- Traité des Maladies Congénitales du Cœur.
- Closure of Atrial Septal Defects with the Aid of Hypothermia; Experimental Accomplishments and Report of One Successful Case.
- Pulmonary Valvular Stenosis with Intact Ventricular Septum. Results of the Brock Type Valvulotomy.
- Angiocardiographic Studies in Children.
- Bloedstollingsveranderingen Tijdens Narcose en Hypothermie. Voordracht Boerhaave Cursus Anaesthesiologie. Leiden, 1957.
- Lage Temperaturen bij Zuigelingen.
- Hemodynamic Effects of Valvulotomy in Pulmonic Stenosis.
- Effects of a Narcotic Level of CO₂ on the Plasma Potassium and Respiration of Cats.
- Heart Sounds and Murmurs in Congenital Pulmonary Stenosis with Normal Aortic Root.
- The Practice of Medicine.
- Elective Cardiac Arrest.
- Blood Transfusion in Clinical Medecine.
- Water en Electrolythuishouding.
- The Surgical Treatment of Cardiac Valvular Stenosis.
- Hypothermie en Oedeem.
- The Electrocardiographic Diagnosis of Right Ventricular Hypertrophy.
- Pediatric Cardiology.
- Textbook of Pediatrics.
- Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Blood Vessels.

- OECONOMOS, N., *Presse med.* 64 : 776, 1956
- PALTAUF, R. M., *New York Acad. Med. Bull.* 16 : 332, 1940
- PENROD, K. E., *Am. J. Physiol.* 157 : 436, 1949
- PENROD, K. E., *Am. J. Physiol.* 164 : 79, 1951
- POLANI, P. E., MCKEITH, R., *Guy's Hosp. Rep.* 103 : 54, 1954
- POTTS, W. J., GIBSON, S., RIKER, W. L., LEININGER, C. R., *J.A.M.A.* 144 : 8, 1950
- POTTS, W. J., RIKER, W. L., *Arch. Surg.* 62 : 776, 1951
- POTTS, W. J., *J. Thor. Surg.* 28 : 513, 1954
- POWERS, J. H., BOWIE, M. A., *Arch. Surg.* 26 : 323, 1933
- PREVEDEL, A. E., MONTGOMERY, V., SWAN, H., *Proc. Soc. Experim. Biol. & Med.* 85 : 596, 1954
- RADEMACHER, J. T., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 82 : 289, 1938
- RAHMAN, S. A., ABHYANKAR, R. N., ALI, T., *Am. Heart J.* 47 : 394, 1954
- RIPSTEIN, C. B., FRIEDGOOD, C. E., SOLOMON, N., *Surgery* 35 : 98, 1954
- ROBB, G. P., STEINBERG, I., *Am. J. Roentgenol.* 41 : 1, 1939
- ROSENHAIN, F. R., PENROD, K. E., *Am. J. Physiol.* 166 : 55, 1951
- ROSS, D. N., *Guy's Hosp. Rep.* 103 : 97, 1954
- ROSS, D. N., *Guy's Hosp. Rep.* 103 : 116, 1954
- ROSSI, E., *Stuttgart, Thieme Verlag*, 1954
- RUDOLPH, A., NADAS, A. S., GOODALE, W. T., *Am. Heart J.* 48 : 808, 1954
- RUYVEN, VAN, R. L. J., 1953
- SEALY, W. C., GLENN YOUNG, W., HARRIS, J. S., *J. Thor. Surg.* 28 : 447, 1954
- Traitement de la Sténose Pulmonaire Sous Vision Directe. Description d'une Technique Nouvelle et Présentation d'un Premier Cas Opéré Avec Succès. General Chrymotherapy; A Symposium. Biopsies and Death.
- Oxygen Consumption and Cooling Rates in Immersion Hypothermia in the Dog.
- Cardiac Oxygenation During Severe Hypothermia in the Dog.
- The Sequellae of Anoxia. A Brief Report of Two Cases Recorded Cinematographically.
- Congenital Pulmonary Stenosis with Intact Ventricular Septum.
- Surgical Treatment of Pulmonary Stenosis with Intact Interventricular Septum.
- Discussie bij SWAN, H., Pulmonic Valvular Stenosis.
- Experimental Surgery of the Pulmonic Valve.
- Effect of Coronary Perfusion of Prostigmine on Ventricular Fibrillation in the Hypothermic Dog.
- Koude Kinderen Zuigen Soms Niet.
- Effect of Cooling the Anterior Chest Wall on the T-Wave of the Electrocardiogram.
- A Technique for the Production of Hypothermia.
- Visualization of the Chambers of the Heart, the Pulmonary Circulation and the Great Blood Vessels in Man.
- Blood Gas Studies in the Hypothermic Dog.
- Hypothermia, Part I. A Technique of Blood Stream Cooling.
- Hypothermia. Part II: Physiological Observations During Hypothermia.
- Herzkrankheiten im Säuglingsalter.
- Intracardiac Left-to-Right Shunt with Pulmonic Stenosis.
- Mededeling in de vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. 7 maart 1953.
- Studies on Cardiac Arrest: The Relationship of Hypercapnia to Ventricular Fibrillation.

- SELLORS, T. H., *Lancet* i : 988, 1948
- SELZER, A., CARNES, W. H., NOBLE, CH. A. Jr., HIGGINS, W. H. Jr., HOLMES, R. O., *Am. J. Med.* 6 : 3, 1949
- SHEPHARD, R. J., *Brit. Heart J.* 17 : 225, 1955
- SHERMAN, H. M., *J.A.M.A.* 38 : 1560, 1902
- SHUMACKER, H. B., LURIE, P. R., *J. Thor. Surg.* 25 : 173, 1953
- SILVERMAN, B. K., NADAS, A.S. ., WITTENBORG, M. H., GOODALE, W. T., GROSS, R. E., *Am. J. Med.* 20 : 53, 1956
- SINGER, R. B., HASTINGS, A. B., *Medicine* 27 : 223, 1948
- SIRCAR, P., *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 87 : 194, 1954
- SLIKKE, VAN DER, L. B., *Acad. Proefschrift, Groningen* 1956
- SMITH, L. W., FAY, T., *Am. J. Clin. Path.* 10 : 1, 1940
- SMITH, C. A., Springfield, Ill., Ch. Thomas Publish. 1951
- SNELLEN, H. A., *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 94 : 3739, 1950
- SOBIN, S. S., CARSON, M. J., JOHNSON, J. L., BAKER, C. R., *Am. Heart J.* 48 : 416, 1954
- SOKOLOW, M., LYON, T. P., *Am. Heart J.* 38 : 273, 1949
- SØNDERGAARD, T., *Transactions of the 24th Meeting of the Northern Surg. Ass., Helsingfors, June* 1949
- SØNDERGAARD, T., *Acta Chir. Scand.* 104 : 362, 1953
- SØNDERGAARD, T., in LAM, C. R., *Cardiovascular Surgery*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1955
- Surgery of Pulmonary Stenosis. A Case in which Pulmonary Valve Was Successfully Divided.
- The Syndrome of Pulmonary Stenosis with Patent Foramen Ovale.
- The Atrial Pressure Tracing in Congenital Heart Disease.
- Suture of Heart Wounds.
- Pulmonary Valvulotomy. Description of a New Operative Approach with Comments about Diagnostic Characteristics of Pulmonic Valvular Stenosis.
- Pulmonary Stenosis with intact Ventricular Septum. Correlation of Clinical and Physiologic Data, with Review of Operative Results.
- Improved Clinical Method for Estimation of Disturbances of Acid-Base Balance of Human Blood.
- Plasma Volume, Bleeding and Clotting Time in Hypothermic Dogs.
- Diagnostiek en Behandeling van de Verschillende Vormen van Pulmonaalstenose.
- Observations on Human Beings with Cancer, Maintained at Reduced Temperatures of 75°—90° Fahrenheit.
- The Physiology of the Newborn Infant.
- Over Poststenotische Dilatatie.
- Pulmonary Valvular Stenosis with Intact Ventricular Septum: Isolated Valvular Stenosis and Valvular Stenosis Associated With Interatrial Shunt.
- The Ventricular Complex in Right Ventricular Hypertrophy as Obtained by Unipolar Precordial and Limb Leads.
- An Instrument for Operations in the Heart and in the Great Vessels.
- Valvulotomy for Pulmonary Stenosis Performed Through the Main Stem of the Pulmonary Artery Utilizing A Special Ring Clamp.
- Voordracht tijdens Symposium over Cardiovasculaire Chirurgie, Henry Ford Hospital, Detroit, Mich.

- SOULIÉ, P., LOLY, F., CARLOTTI, J., SICOT, J. R., VOCI, G., Arch. Mal. du Cœur 45 : 385, 1952 Étude Physiopathologique Post-Opératoire de la Trilogie de Fallot. Étude de Neuf Cas Après Valvulotomie Pulmonaire.
- SOULIÉ, P., JOLY, F., CARLOTTI, J., PITON, A., THUILLÉ, B., Arch. Mal. du Cœur 46 : 695, 1953 Sténoses Valvulaires Pulmonaires Modérées.
- STEWART, G. N., Am. J. Physiol. 58 : 20, 1921 The Pulmonary Circulation Time, The Quantity of Blood in the Lungs and the Output of the Heart.
- SUSSMAN, M. L., JACOBSON, G., Circulation 11 : 391, 1955 A Critical Evaluation of the Roentgen Criteria of Right Ventricular Enlargement.
- SWAN, H., MARESH, G., JOHNSON, M. E., WARNER, G. W., J. Thor. Surg. 20 : 542, 1950 The Experimental Creation and Closure of Auricular Septal Defects.
- SWAN, H., ZEAVIN, I., HOLMES, J. H., MONTGOMERY, V., Ann. Surg. 138 : 360, 1953 Cessation of Circulation in General Hypothermia. I. Physiologic Changes and Their Control.
- SWAN, H., ZEAVIN, I., BLOUNT, S. G., Jr., VIRTUE, R. W., J.A.M.A. 153 : 1081, 1953 Surgery by Direct Vision in the Open Heart During Hypothermia.
- SWAN, H. J. C., WOOD, E. H., Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 28 : 95, 1953 Localization of Cardiac Defects by Dye-Dilution Curves Recorded After Injection of T-1824 at Multiple Sites in the Heart and Great Vessels During Cardiac Catheterization.
- SWAN, H., CLEVELAND, H. C., MUELLER, H., BLOUNT, S. G., Jr., J. Thor. Surg. 28 : 504, 1954 Pulmonic Valvular Stenosis. Results and Technique of Open Valvuloplasty.
- SWAN, H., BLOUNT, S. G., Jr., J.A.M.A. 162 : 941, 1956 Visual Intracardiac Surgery in a Series of One Hundred Eleven Patients.
- TAUSSIG, H., New York, Commonwealth Fund, 1947 Congenital Malformations of the Heart.
- THERKELSEN, F., Acta Chir. Scand. 104 : 353, 1953 Valvulotomy For Pure Pulmonary Stenosis.
- THERKELSEN, F., Thorax 10 : 19, 1955 The Technique and Complications of Pulmonary Valvotomy with Special Reference to the Transarterial Approach.
- TUFFIER, T., Tr. Internat. Med. Cong., London, 1913; Sect. 7, Surg. Part 2, 1914 État Actuel de la Chirurgie Intra-thoracique.
- VARCO, R., Surgery 30 : 29, 1951 Discussie bij MULLER, W. H., LONGMIRE, W. P.: The Surgical Treatment of Cardiac Valvular Stenosis.
- VAUGHN, A. M., J.A.M.A. 114 : 2293, 1940 Experimental Hibernation of Metastatic Growths. Preliminary Report.
- VELDKAMP, A. L., Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 90 : 209, 1946 Over Extreem Lage Lichaamstemperaturen bij Zuigelingen.
- VELDKAMP, A. L., Maandschr. Kinder-geneesk. 16 : 23, 1948/49 Enkele beschouwingen Over Ernstige Ondertemperaturen Bij Zuigelingen.

- VIRTUE, R. W., Springfield, Ill., Charles C. Thomas, Publ. 1955
- WALKER, J. C., SCOTT, R. C., HELM, R. A., Circulation 11 : 223, 1955
- WAYBURN, E., Arch. Int. Med. 79 : 77, 1947
- WESTRIENEN, VAN, A., Maandschr. Kinder-geneesk. 7 : 244, 1938
- WIGGERS, C. J., New York, Grune & Stratton, 1952
- WILSON, F. N., MACLEOD, A. G., BARKER, P. S., Ann Arbor, 1933
- WOOD, P., Brit. Med. J. 2 : 639 en 693, 1950
- WOOD, E. H., WARNER, H. R., American Physiological Society 175, March 1952
- ZIEGLER, R. F., Springfield, Ill., Charles C. Thomas, Publ. 1951
- ZIMMERMAN, H. A., KAY, E. B., J. Thor. Surg. 27 : 425, 1954
- ZIJLSTRA, W. G., Acad. Proefschrift, Groningen 1951
- Hypothermic Anesthesia.
- Right Ventricular Hypertrophy. II. Correlation of Electrocardiographic Right Ventricular Hypertrophy with the Anatomic Findings.
- Immersion Hypothermia.
- Zieke Neonati.
- Circulatory Dynamics: Physiologic Studies.
- The Distribution of the Currents of Action and Injury Displayed by Heart Muscle and Other Excitable Tissues.
- Congenital Heart Disease. A Review of Its Clinical Aspects in the Light of Experience Gained by Means of Modern Techniques.
- Simplified Calculation of Cardiac Output by Dye Method Utilizing the Oximeter.
- Electrocardiographic Studies in Normal Infants and Children.
- The Use of Direct Pressure Measurement at the Operating Table to Evaluate the Acute Results of Corrective Cardiac Surgery.
- Fundamentals and Applications of Clinical Oximetry.

STELLINGEN.

I.

Bij bloedtransfusies tijdens operaties onder hypothermie is de toediening van „citraatbloed” onjuist.

II.

De werking van de zogenaamde orale antidiabetische middelen berust op de uitstorting van in het pancreas aanwezig insuline en op remming van het ferment insulinase.

I. A. Mirsky; Hormoon, 21 : 37, 1957.

III.

Bij de therapie van de zogenaamde „aardbei-naevus” dient het voedende bloedvat buiten werking gesteld te worden.

IV.

De vervaardiging van uitstrijkpreparaten van tuberculeus materiaal dient in een entkast te geschieden.

V.

De photometrische bepaling van haemoglobine als cyaanmethaemoglobine geniet ook voor routine werk de voorkeur.

VI.

Er zijn aanwijzingen, dat de immuunstoffen van een dier, dat met behulp van intraveneus toegediende beenmergcellen tegen een dodelijke dosis Röntgenstralen is beschermd, door cellen van het dier zelf worden geproduceerd.

VII.

Bij wisseltransfusies wegens het bestaan van Morbus haemolyticus neonatorum is de methode volgens WIENER te verkiezen boven die van DIAMOND.

VIII.

Registratie van weeën kan de oorzaak van een primaire weeënzwakte opsporen, waardoor een adaequate behandeling mogelijk wordt.

IX.

Een geneeskundig onderzoek voor het huwelijk is voor de kinderhygiëne van belang. Wil men dit aan het particuliere initiatief overlaten dan dient hiervoor meer propaganda te worden gemaakt.

X.

Operaties onder hypothermie kunnen bij het jonge kind met aanzienlijk minder risico worden verricht dan bij het oudere kind.

XI.

Naast de methode der cineangiocardigrafie voor de functionele diagnostiek van afwijkingen aan hart en grote vaten heeft de „groot beeld” angiocardigrafie waarde voor de anatomische diagnostiek.

XII.

Het in 1908 door Lord Baden Powell of Gilwell geschreven boek „Scouting for Boys” heeft in 1957 nog niets van zijn waarde verloren.

